

Aus der  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Gerber)

**Das klimakterische Syndrom – Therapie im Wandel in Mecklenburg-  
Vorpommern**

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
Maximilian Mäß, geb. am 03.07.1982 in Berlin

Berlin, im November 2016

Dekan: Herr Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger  
Universitätsmedizin Rostock  
Ernst-Heydemann-Strasse 8  
18057 Rostock

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. Volker Bries  
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am  
Klinikum Südstadt Rostock  
Südring 81  
18059 Rostock
2. Frau Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
Martinstrasse 52  
20246 Hamburg
3. Herr Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg  
Sektion Endokrinologie und Stoffwechsel  
Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsmedizin Rostock  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock

Datum der Verteidigung: 12.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	S.5
<b>2.</b>	<b>Fragestellung</b>	S.11
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	S.13
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	S.15
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Patientinnendaten</b>	S.15
4.1.1	Alter bei Erstdiagnose des klimakterisches Syndrom	S.15
4.1.2	Körpergröße	S.16
4.1.3	Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)	S.17
4.1.4	Nikotinkonsum	S.20
<b>4.2</b>	<b>Menarche / Menopause</b>	S.22
4.2.1	Alter zum Zeitpunkt der Menarche	S.22
4.2.2	Alter zum Zeitpunkt der Menopause	S.23
<b>4.3</b>	<b>Hysterektomien</b>	S.25
4.3.1	Anteil an Hysterektomien	S.25
4.3.2	Alter zum Zeitpunkt der Hysterektomie	S.27
4.3.3	Hysterektomien +/- Adnektomien	S.28
<b>4.4</b>	<b>Nicht gynäkologische Nebendiagnosen</b>	S.30
4.4.1	Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse	S.30
4.4.2	Venös thromboembolisches Ereignis	S.31
4.4.3	Diabetes mellitus	S.33
4.4.4	Arterielle Hypertonie	S.34
4.4.5	Depression	S.36
4.4.6	Osteoporose	S.37
<b>4.5</b>	<b>Maligne Erkrankungen</b>	S.39
4.5.1	Gesamtheit aller maligne Erkrankungen	S.39

4.5.2	Maligne gynäkologische Erkrankungen.....	S.40
4.5.3	Maligne nicht-gynäkologische Erkrankungen.....	S.41
<b>4.6</b>	<b>Ergebnisse zur Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms.....</b>	<b>S.42</b>
4.6.1	Verordnungshäufigkeit von Hormonersatztherapie vor und nach Veröffentlichung der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahre 2002.....	S.42
4.6.2	Verordnungshäufigkeit von Hormonersatztherapie in den Jahren 2000, 2004 und 2011.....	S.45
4.6.3	Orale Hormonersatztherapie.....	S.47
4.6.4	Transdermale Hormonersatztherapie.....	S.51
4.6.5	Lokale Hormonersatztherapie.....	S.53
4.6.6	Andere Hormonersatztherapie.....	S.54
<b>4.7</b>	<b>Pflanzliche Therapie des klimakterischen Syndroms.....</b>	<b>S.55</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion der wichtigsten Ergebnisse.....</b>	<b>S.58</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>S.61</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>S.64</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>S.66</b>
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>S.76</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>S.77</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>S.78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Diagramm 1: Durchschnittsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose klimakterisches Syndrom.....	S.16
Diagramm 2: Durchschnittsgröße der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.17
Diagramm 3: Körpergewicht der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.19
Diagramm 4: BMI der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.20
Diagramm 5: Prozentualer Nikotinkonsum bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.22
Diagramm 6: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menarche.....	S.23
Diagramm 7: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menopause.....	S.25
Diagramm 8: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Hysterektomien.....	S.27
Diagramm 9: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Hysterektomie.....	S.28
Diagramm 10: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Hysterektomien +/-Adnektomien	S.29
Diagramm 11: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Erkrankungen der Schilddrüse....	S.31
Diagramm 12: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit venös thromboembolischem Ereignis.....	S.32
Diagramm 13: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Diabetes mellitus.....	S.34
Diagramm 14: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem arteriellen Hypertonus.....	S.35
Diagramm 15: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit aktueller oder zurückliegender Depression.....	S.37
Diagramm 16: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einer Osteoporose.....	S.39
Diagramm 17: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit maligner Tumorerkrankung.....	S.40
Diagramm 18: Verordnungen von Östrogenpräparaten 1999-2014. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen (Mio DDD). Nach [10,74,75].....	S.43
Diagramm 19: Prozentualer Anteil der Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms vor und nach dem Jahr 2002.....	S.45
Diagramm 20: Prozentualer Anteil der Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms in den drei betrachteten Jahrgängen.....	S.47
Diagramm 21: Prozentualer Anteil der oralen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormonersatztherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.51

Diagramm 22: Prozentualer Anteil der transdermalen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormonersatztherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.53
Diagramm 23: Prozentualer Anteil der lokalen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormonersatztherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.54
Diagramm 24: Prozentualer Anteil von anderen Hormonersatztherapieformen an den gesamten Hormontherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.55
Diagramm 25: Prozentualer Anteil der pflanzlichen Therapie bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom.....	S.57

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Sequenz der Östrogenmangelercheinungen (nach van Keep u. Kellerhals 1973 sowie [2] S.464).....	S.6
Tabelle 2: Relative und absolute Risiken in der WHI-Studie für den 2002 abgebrochenen Studienarm mit konjugierten equinen Estrogenen 0,625 mg/MPA 2,5mg (n= 8.506)im Vergleich zu Placebo (n= 8.102) nach im Mittel 5,2 jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen (mittleres Alter bei Studienbeginn 63,2 Jahre). (nach [12] S.1213).....	S.9
Tabelle 3: Übersicht zu den Therapieeffekten der Hormonersatztherapie (nach WHI [1] und [7] S.2).....	S.50

## **Abkürzungsverzeichnis:**

huK - hier untersuchtes Kollektiv

RKI - Robert Koch Institut

WHI - Women's Health Initiative

vs. - versus

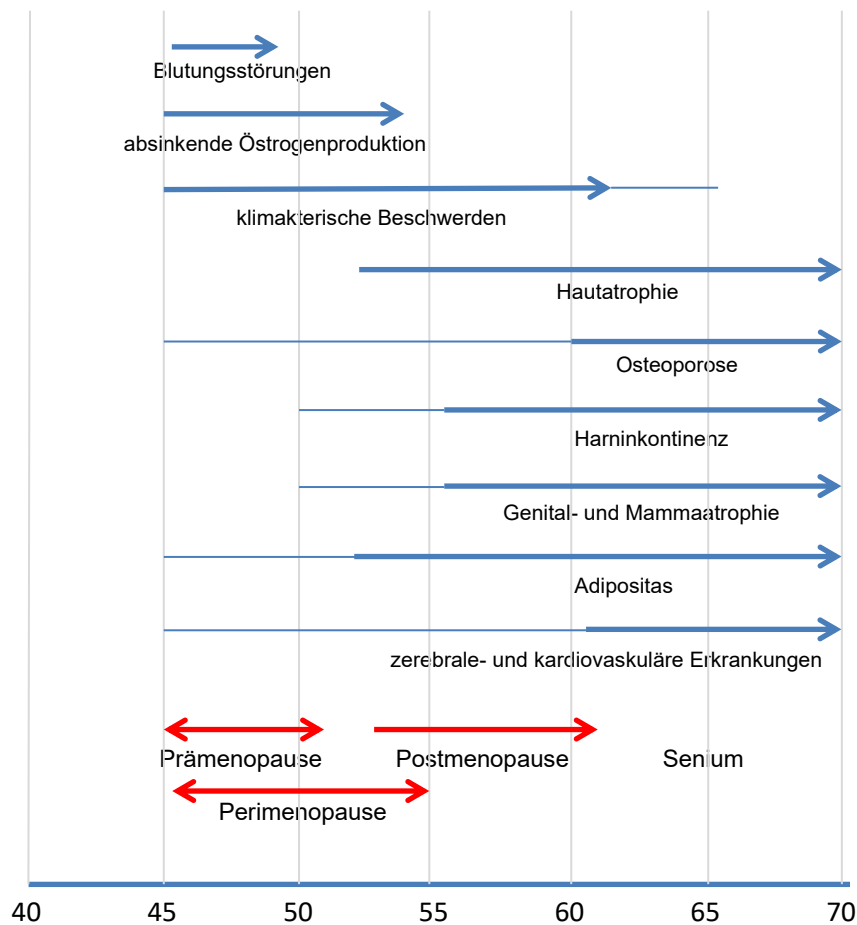
## 1. Einleitung

Das Klimakterium bezeichnet die Übergangsphase aus dem fortpflanzungsfähigen Alter der Frau in die Phase der Erschöpfung der generativen Funktion und der Östrogensekretion des Ovars. In dieser Lebensphase liegt auch die Menopause, welche retrospektiv ein Jahr nach der letzten funktionell vom Ovar gesteuerten Blutung bestimmt werden kann [2,3].

Im Rahmen dieser Übergangsphase, die 10 bis 20 Jahre dauern kann, kommt es im Ovar zu einer Atresie der Follikel und Oozyten. Als Folge werden in den Granulosazellen der Follikel weniger Estradiol sowie Inhibin A und B gebildet. Durch die abnehmende Estradiol- und Inhibinsekretion werden FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) vermindert supprimiert (= verminderter negativer Feedbackmechanismus auf Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen), wodurch es zu einem Anstieg der beiden hypophysären Gonadotropine im Serum kommt. Der LH/FSH-Quotient beträgt dabei in einem normalen Zyklus 1. Ein Wert unter 0,7 lässt vermuten, dass sich die betreffende Frau im Klimakterium befinden [2–4].

Die Symptome des klimakterischen Syndroms sind somit hypothalamischen Ursprungs und auf eine neuroendokrine Dysregulation zurückzuführen, die Ausdruck des stark schwankenden und sinkenden Östrogenspiegels ist. Durch die in der Folge der voranschreitenden Follikelatresie verminderte und ausbleibende Östrogenproduktion des Ovars, stammt der überwiegende Anteil der im Blut zirkulierenden Östrogene aus der peripheren Aromatisierung von adrenalen und ovariellen Androgenen in Östrogene. Diese Konversion von Androgenvorstufen in Östrogene findet quantitativ am bedeutsamsten im Fett- und Muskelgewebe sowie in der Leber statt. Das hierfür erforderliche Enzym, die Aromatase, ist in diesen Organen, anders als in den Granulosazellen des Ovars, nicht FSH-abhängig. Jedoch wird dabei nicht wie in den Granulosazellen 17-beta-Östradiol sondern Östron gebildet, dessen Wirkung auf den Östrogenrezeptor wesentlich schwächer ist als die des 17-beta-Östradiols [2–5].

Die verminderte Synthese von Östrogenen (besonders 17-beta-Östradiol) im Klimakterium führt zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (siehe Tabelle 1) [6].



**Tabelle 1:** Sequenz der Östrogenmangelerkrankungen (nach van Keep und Kellerhals 1973 sowie [3] S.464)

Typische klimakterischen Beschwerden im engeren Sinne sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche mit begleitenden Schwindelerkrankungen [3]. In der Perimenopause leiden ca. 65 % bis 85 % aller Frauen unter Hitzewallungen, 80 % von ihnen mehr als ein Jahr und ca. 25 % länger als 5 Jahre, wobei jeweils 1/3 über sehr starke, 1/3 über starke und 1/3 über leichte Hitzewallungen klagen [2].

Andere Symptome wie nervöse Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Herz-Kreislauf-Beschwerden, Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen und andere sind eher als Begleit- und Sekundärsymptome zu werten. Davon abzugrenzen sind jedoch die Langzeitfolgen des Östrogenmangels, da diese Östrogenmangelerkrankungen, wie z.B. die postmenopausale Osteoporose, sich erst in einer bestimmten zeitlichen Sequenz entwickeln [3] (siehe auch Tabelle 1, Seite 6).

Während der Zeitpunkt der Menarche heutzutage wesentlich früher einsetzt als noch vor 100 Jahren, ist das Alter zum Zeitpunkt der Menopause im Wesentlichen unverändert geblieben. Durch die heute verbesserten Lebensbedingungen ist die Lebenserwartung in Mitteleuropa



deutlich angestiegen (um 50 % in Deutschland in den letzten 100 Jahren [3]), so dass der Anteil der postmenopausalen Frauen in der Bevölkerung deutlich ansteigt. Somit befindet sich fast jede 3. Frau in Deutschland in der Peri- oder Postmenopause. Eine 50 jährige Frau verbringt bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von aktuell 82,8 Lebensjahren (Stand 2010/2012 [7]) etwa 1/3 ihres Lebens in der Postmenopause [5]. Somit fällt der/dem behandelnden/em Gynäkologin/en die wichtige Aufgabe zu, diese Lebensphase der Frau zu begleiten und durch adäquate Maßnahmen, wie z.B. Hormonersatztherapie, den Erhalt der Lebensqualität in diesem Lebensabschnitt sicherzustellen [5].

Bereits 1896 postulierte Medizinalassistent Mainzer in der „Deutschen medicinischen Wochenschrift“ über (die dort eingesetzten) „Oophorintabletten“: „Die Störung im vasomotorischen Apparat, welche nach künstlich herbeigeführtem Klimax....auftreten und welche Patientinnen die Arbeitsfähigkeit und die Freude am Leben auf lange Zeit verkümmern, können durch Darreichung von Eierstocksubstanz vollkommen beseitigt oder sehr günstig beeinflusst werden“ [8].

In seiner Studie untersuchte Mainzer dabei 15 Patientinnen mit iatrogen eingeleitetem klimakterischen Syndrom durch Adnektomie und 6 Patientinnen mit natürlichem klimakterischen Syndrom. Im Rahmen seiner Untersuchungen hatte Mainzer den Patientinnen tageweise wechselnd geschabtes Fleisch und Rinderovarien zum Verzehr gegeben. Damit war bemerkenswerterweise sogar eine Verblindung der Studie gegeben, da die Patientinnen nicht wussten, was sie gerade erhielten. Nach dem Verzehr der Rinderovarien konnte Mainzer jedoch eine deutliche Besserung des Befindens der Patientinnen feststellen [8].

Die ersten Hormonpräparate der Neuzeit kamen 1942 in den USA und 1962 in Deutschland auf den Markt [9]. Eine immer bessere pharmakologische als auch klinische Kenntnislage führte zu einem stetigen Anstieg der Hormonersatztherapie-Verordnungen weltweit und in Deutschland beziehungsweise führte dort ab Mitte der 90er Jahre zu einer Plateau-Phase [10,11] (siehe auch Diagramm 18, Kapitel 4, S.39).

Dabei waren verschiedene Applikationsformen der Hormonersatztherapie möglich. Vorwiegend fanden dabei die orale-, die transdermale- oder die lokale Anwendung Einsatz (bezüglich der jeweiligen Vor- und Nachteile, Häufigkeiten des Einsatzes sowie der einzelnen Wirkmechanismen siehe bitte Kapitel 4.6.3 bis 4.6.6, Seite 47 bis 55).

Für oben genannten Darreichungsformen standen unter anderem Estradiol, Estradiolvalerat, Estriol, Estriolsuccinat sowie konjugierte oder veresterte Östrogene für die systemische Anwendung zur Verfügung. Zur Behandlung urogenitaler Symptome wurden vorwiegend Estradiol oder Estriol als Vaginaltabletten, -ringe oder -cremes verwendet. Bei Patientinnen

mit vorhandenem Uterus sollte zur Vermeidung von Endometriumhyperplasien oder gar Endometriumkarzinomen die Kombination mit einem Gestagen (zum Beispiel mit natürlichen Progesteron sowie Progesteron- oder Norethisteronderivaten) erfolgen. Gestagene standen dabei ebenfalls in oraler, lokaler und transdermaler Form zur Verfügung und wurden entweder sequenziell mit mindestens 10-tägiger Gestagengabe pro Behandlungsmonat oder kontinuierlich kombiniert zur Östrogengabe verordnet werden [12].

Absolute Kontraindikationen für den Einsatz von oben genannten Substanzen zur Hormontherapie in den Wechseljahren gab es dabei nur wenige. Zum einen ist bei nicht hysterektomierten Frauen nur eine Kombination (siehe oben) von Östrogen plus Gestagen zulässig, da eine alleinige Östrogentherapie zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führen kann [12]. Des Weiteren werden als absolute Kontraindikationen eine akute oder unbehandelte Thrombose oder Embolie, eine akuter Apoplex oder Myocardinfarkt, ein BRCA 1 und 2 positive Patientin mit Karzinom-belasteter Familienanamnese, Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinome zum Zeitpunkt der Therapie sowie ungeklärte Blutungen angesehen [2]. Bezüglich der relativen Kontraindikationen wird an dieser Stelle auf die Erläuterungen in den Kapitel 4.6.3 bis 4.7 verwiesen.

Im Jahre 2002 erschütterte dann der vorzeitige Abbruch einer der bis dato größten Studien zum Thema Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen, die Women's Health Initiative (WHI) in den USA, sowohl die Fach- und Laienpresse als auch die betroffenen Patientinnen [1]. In dieser bisher größten durchgeführten randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 8.506 Frauen im ersten Studienarm kontinuierlich mit einer Kombination von 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen (CEE) und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) pro Tag und 8.102 Frauen mit Plazebo behandelt. Im zweiten Studienarm wurden außerdem 10.739 hysterektomierte Frauen entweder mit 0,625 mg equinen Estrogenen/pro Tag oder Plazebo behandelt. Die Rekrutierung für diese Studie erfolgte zwischen 1993 und 1998. Geplant war eine Behandlungsdauer von 8,5 Jahren. Dabei lag das Durchschnittsalter der Frauen bei 63,2 Jahren, wobei bei Beginn der Studie 33 % der Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, 45 % zwischen 60 und 69 Jahren und 22 % zwischen 70 und 79 Jahren alt waren [1].

Primäre Zielparameter der WHI-Studie waren der Einfluss der Hormonsubstitution auf koronare Herzerkrankungen (im Sinne einer möglichen Primärprävention der KHK durch Hormonsubstitution) sowie die Erhöhung des Risikos für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms. Sekundäre Parameter waren das Risiko für Schlaganfälle, Lungenembolien, Endometrium- und Kolonkarzinom, Oberschenkelhalsfraktur und die

Mortalität. Des Weiteren wurde in halbjährlichen Abständen eine Risiko-Nutzen-Bilanz bei den Patientinnen erstellt [1].

Die Studie mit der Hormonkombination (CEE/MPA) wurde vorzeitig nach durchschnittlich 5,2 Jahren im Jahre 2002 beendet, da es zu einer fast signifikanten Zunahme der Mammakarzinomdiagnosen kam. Eine kardiovaskuläre Protektion lies sich nicht nachweisen. Diese und weitere Ergebnisse (aufgeführt in Tabelle 2), die sehr rasch über die Medien verbreitet wurden, lösten bei vielen Patientinnen und Ärzten Unsicherheit aus [1].

Ereignis	relatives Risiko vs. Placebo	erhöhtes absolutes Risiko pro 10.000 Frauen / Jahr	erhöhter Benefit pro 10.000 Frauen / Jahr
Mammakarzinom	1,26	8	
KHK	1,29	7	
Apoplex	1,41	8	
Lungenembolie	2,11	8	
kolorektales Karzinom	0,63		6
Hüftfrakturen	0,66		5

**Tabelle 2:** Relative und absolute Risiken in der WHI-Studie für den 2002 abgebrochenen Studienarm mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) 0,625 mg / Medroxyprogesteronacetat (MPA) 2,5mg (n= 8.506) im Vergleich zu Placebo (n= 8.102) nach im Mittel 5,2 jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen (mittleres Alter bei Studienbeginn 63,2 Jahre). (nach [13] S.1213)

Schon kurz nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse wurden zahlreiche Kritikpunkte an verschiedenen Aspekten der WHI-Studie in der Fachwelt laut. Wesentlich dabei zu nennende waren:

- Frauen mit klimakterischen Beschwerden waren von der Studie ausgeschlossen,
- Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen von 63,2 Jahren lag weit über dem durchschnittlichen Menopause-Eintrittsalter von 51-52 Lebensjahren,
- 34 % der Patientinnen waren adipös (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>),
- 15 % hatten eine positive Brustkrebs Familienanamnese,
- 10 % waren Nullipara,
- 9 % Erstgebärende über dem 30. Lebensjahr,
- 50 % Raucherinnen im Studienkollektiv,
- 36 % der Studienteilnehmerinnen erhielten schon vor Studienbeginn eine medikamentöse Bluthochdrucktherapie,
- Sehr hohe Entblindungsrate (40,5 % in Hormongruppe, 6,8 % in Placebogruppe),
- Nur eine fixe Kombination (von 0,625 mg CEE und 2,5 mg MPA pro Tag bzw. 0,625 mg/konjugiertes equines Estrogen pro Tag für hysterektomierte Patientinnen) wurde

verwendet, welche für die meisten Probandinnen wohl zu hoch dosiert war und nur in oraler Darreichungsform zu Verfügung gestellt wurde,

- Das Ziel eine Studie zur Primärprävention von KHK'S durchzuführen, war angesichts des hohen Altersdurchschnitts, der Vielzahl bestehender Vorerkrankungen und der Begleitmedikationen im untersuchten Patientenkollektiv fraglich.

Trotz dieser zahlreichen Kritikpunkte wurde sowohl in der Laienpresse ("Machen Hormonpillen (Östrogen) krank?" [14]) als auch in der vermeintlichen Fachpresse („....Die Contergan-Katastrophe vor 40 Jahren ist mit 40 Jahren Hormonersatztherapie zu vergleichen..." [15,16]) Unsicherheit bei den Ärzten und Ängste bei den Patientinnen geschürt.

## 2. Fragestellung

In den folgenden Kapiteln wird der Frage nachgegangen, ob die starke Präsenz der ersten WHI-Studien-Ergebnisse [1] in der medizinischen Fachwelt und den Medien, sowie die im Verlauf gewonnen differenzierten Auswertungen der WHI-Studie und Ergebnisse anderer Studien zum Thema Hormontherapie in den Wechseljahren (siehe Seite 46), Auswirkungen auf das Anwendungsverhalten von Hormonersatztherapien bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in Mecklenburg Vorpommern hatten.

### Primäres Studienziel:

Welche Auswirkungen hatte die Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie im Jahre 2002 auf das Anwendungsverhalten von Hormonersatztherapien bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in Mecklenburg-Vorpommern am Beispiel der Hansestadt Rostock und der Kreisstadt Güstrow?

### Sekundäre Studienziele:

- Gab es einen Wandel in der Therapie des klimakterischen Syndroms,
- Anteil von Patientinnen mit Hysterektomien +/- Adnektomien,
- Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menarche/ Menopause und
- Häufigkeit von Komorbiditäten und Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv wie:
  - Diabetes mellitus,
  - Arterieller Hypertonus,
  - Body Mass Index (BMI) des untersuchten Kollektives, sowie mögliche Veränderungen des BMI bei den Patientinnen im Verlauf,
  - Thrombosen,
  - Depressionen,
  - Nikotinkonsum,
  - Osteoporose und
  - Maligne Erkrankungen und deren Häufigkeiten.

Diese Komorbiditäten sind im Zusammenhang mit der Anwendung einer Hormontherapie in den Wechseljahren von besonderem Interesse, da sie eine genauere Einschätzung des kardiovaskulären (Risiko-) Profils der Patientinnen ermöglichen können. Dieses kardiovaskuläre (Risiko-) Profil sollten, zusammen mit der Patientenanamnese für Malignomerkrankungen, im Rahmen jeder Indikations- und Kontraindikationsstellung vor und während einer möglichen Hormontherapie in den Wechseljahren zwischen Patientin und behandelnder/-dem Gynäkologin/-en geprüft werden. Bezüglich der aus den Komorbiditäten

resultierenden Indikationen/Kontraindikationen für eine Hormontherapie wird an dieser Stelle auf die entsprechenden Abschnitte in Kapitel 4 (bis 7) verwiesen.

### 3. Material und Methoden

Im Rahmen dieser von Herrn Prof. Dr. med. habil. V. Briesse (Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock) und Herrn Dr. med. M. Bolz (Oberarzt der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Rostock) in Auftrag gegebenen retrospektiven, nicht kontrollierten regionalen Studie wurden Patientendaten von 2086 Patientinnen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren in Mecklenburg-Vorpommern erhoben.

Dies erfolgte in den Praxen von vier niedergelassenen Gynäkologen, wobei zwei in der Hansestadt Rostock und zwei in der Kreisstadt Güstrow ihre Niederlassung hatten.

Mithilfe der jeweiligen Praxissoftware wurden zunächst Patientenlisten für die Jahre 2000 (zwei Jahre vor Veröffentlichung der ersten Ergebnisse der WHI-Studie), 2004 (zwei Jahre nach der Veröffentlichung der WHI-Studie) und 2011 (als aktueller Stand) erstellt. Als Auswahlkriterien zählten sowohl die Diagnose „Klimakterisches Syndrom“ als auch das Alter der Patienten zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr im betreffenden Jahr.

Anhand dieser Patientenlisten wurden unter Verwendung der elektronischen als auch handschriftlich erstellten Patientenakten unter anderem folgende Daten der Patienten erfasst:

- Allgemeine Daten zur Person wie Alter, Wohnort, Größe und Gewicht,
- Lebensalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menarche und der Menopause,
- Anteil an hysterektomierten Patientinnen (mit oder ohne gleichzeitige Adnektomie),
- Häufige Begleiterkrankungen/Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, thromboembolische Ereignisse, Depressionen und Nikotinkonsum,
- Maligne Erkrankungen (gynäkologische und nicht-gynäkologische maligne Tumore),
- Sowie die Therapie bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden.

Die daraufhin durchgeführten statistischen Auswertungen erfolgten sowohl mittels Microsoft EXCEL 2010 als auch SPSS Version 20 für Windows. Als statistisches Testverfahren zur Signifikanzprüfung der Ergebnisse fand der Chi-Quadrat-Test, der Zweistichproben-t-Test oder „der exakte Test nach Fisher“ Anwendung. Dabei wurden P-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

Besonders bei den nicht-gynäkologischen Diagnosen und den operativen Eingriffen muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass nicht von einer vollständigen Erfassung in den Patientenakten ausgegangen werden kann. Auch war eine genaue zeitliche Zuordnung der diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen bei den Patientinnen nicht immer möglich.

Des Weiteren waren zum Beispiel die Symptome (welche zur Diagnosestellung des klimakterischen Syndroms führten), die Begründungen für die Wahl des Hormontherapieregimes oder einen möglichen Therapiewechsel sowie der „Therapieerfolg“ der Hormontherapie nicht anhand der vorliegenden handschriftlichen oder digitalen Patientenakten zu eruieren.

Gründe sind zum einen der retrospektive Charakter des Studiendesigns, sowie des Weiteren, dass die Datenerfassung/-verarbeitung sowie -speicherung in niedergelassenen Praxen meistens nicht in einer derart standardisierten Art und Weise erfolgt, wie dies in Kliniken oder Gesundheitsbehörden der Fall ist. Dazu fehlt es naturgemäß in den meisten Praxen am entsprechenden Verwaltungsapparat- und -mechanismen. Zudem ist eine solche umfangreiche Datenerfassung und- bearbeitung auch nicht als primäre Aufgabe von niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten anzusehen.

Aufgrund des rein retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Arbeit war zudem eine Ermittlung, ob bestimmte Erkrankungen (wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Mammakarzinom et cetera) bei Patientinnen im hier untersuchten Kollektiv in ihrer Häufigkeit zu- oder abnahmen, nicht möglich.



## **4. Ergebnisse und Diskussion**

In Unterschied zu anderen Arbeiten werden im folgenden Kapitel die ermittelten Ergebnisse direkt anschließend an deren Darstellung diskutiert. Zum einen ist dadurch eine übersichtlichere Darstellung gewährleistet und zum anderen können die Ergebnisse sofort in deren Bedeutung sowie ihrem Bezug zu anderen nationalen und teilweise internationalen Studien interpretiert werden. Bevorzugt werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Ergebnissen von Studien der deutschen Bevölkerung verglichen, da Vergleiche mit anderen Ländern häufig aufgrund unterschiedlicher demografischer-, regionaler-, sozioökonomischer und gesundheitssystembezogener Faktoren nicht sinnvoll erscheinen. Eins zu eins Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Studien sind aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich, jedoch können teilweise gewisse Trends abgebildet werden.

Im Anschluss an dieses Kapitel erfolgt im fünften Kapitel zur vereinfachten Darstellung eine zusammenfassende Diskussion der wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit, bevor in Kapitel 6 eine allgemeine Zusammenfassung aller wichtigen Ergebnisse stattfindet.

Die in der Folge angegebenen Signifikanzen wurden, wenn nicht anderweitig angegeben, mit dem Chi-Quadrat-Test bestimmt.

### **4.1. Allgemeine Patientinnendaten**

#### **4.1.1 Alter bei Erstdiagnose klimakterisches Syndrom**

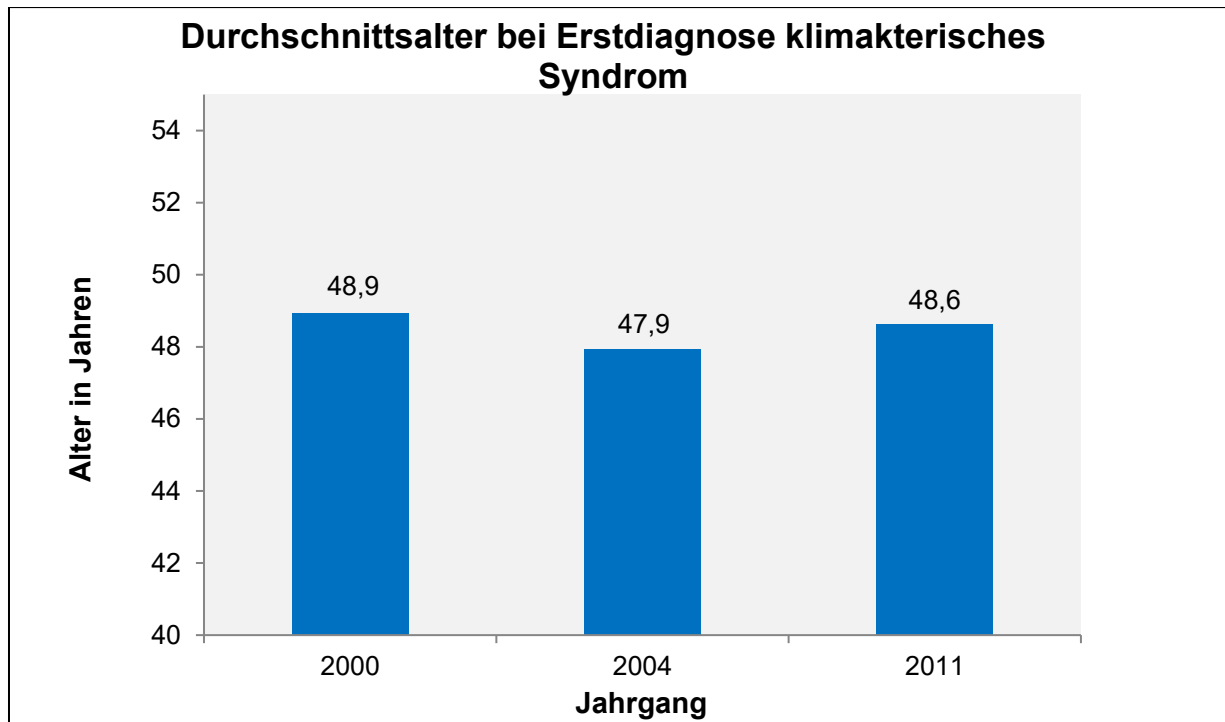
Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei der Erstdiagnose des klimakterischen Syndroms lag im ersten untersuchten Jahr 2000 bei rund 49 Jahren. Im darauffolgenden Jahr 2004 lag es bei rund 48 Jahren und im Jahr 2011 bei rund 48,5 Jahren. Alle drei untersuchten Jahre zeigten dabei im Vergleich zueinander keinen signifikanten Unterschied von  $p > 0,05$ .

### **Diskussion**

Die im hier untersuchten Kollektiv (im Folgenden mit „huK“ abgekürzt) beobachtete Ähnlichkeit des Alters von Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klimakterischen Syndroms erscheint aus physiologischer Sicht plausibel (Siehe Kapitel 1 Seite 5).

Parallel dazu stieg durch verbesserte Lebensbedingungen und eine durchschnittlich geringe körperliche Belastung die Lebenserwartung im vergangenen Jahrhundert in der deutschen Bevölkerung an [3]. Damit einhergehend wollen viele Frauen ihre vor dem klimakterischen Syndrom bestehende körperliche und auch soziale Lebensqualität möglichst lange erhalten und nutzen vermehrt die Möglichkeiten, dem biologischen Alterungsprozess entgegen zu wirken. Frauenärzte/innen werden bei klimakterischen Beschwerden daher vermutlich früher bzw. sogar bevor diese überhaupt einsetzen, aufgesucht. Zudem nimmt aufgrund des

demographischen Wandels in Deutschland das gesellschaftliche Interesse an Frauen über dem 40. Lebensjahr zu [3]. In vielen Medien wird daher der sogenannte „Anti-Aging-Trend“ zunehmend propagiert, was Frauen zusätzlich beeinflussen könnte, früher die/den Gynäkologin/en bei Beginn möglicher klimakterischer Beschwerden aufzusuchen [17].



**Diagramm 1:** Durchschnittsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose klimakterisches Syndrom (Es war im huK kein signifikanter Unterschied des Durchschnittsalter der Patientinnen bei Erstdiagnose klimakterisches Syndrom zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in Jahren	Minimum in Jahren	1. Quantil in Jahren	Median in Jahren	Mittelwert in Jahren	3.Quantil in Jahren	Maximum in Jahren
2000	3,97	38,00	46,00	49,00	48,94	52,00	59,00
2004	3,99	37,00	45,00	48,00	47,93	51,00	59,00
2011	3,95	31,00	46,50	49,00	48,61	51,00	59,00

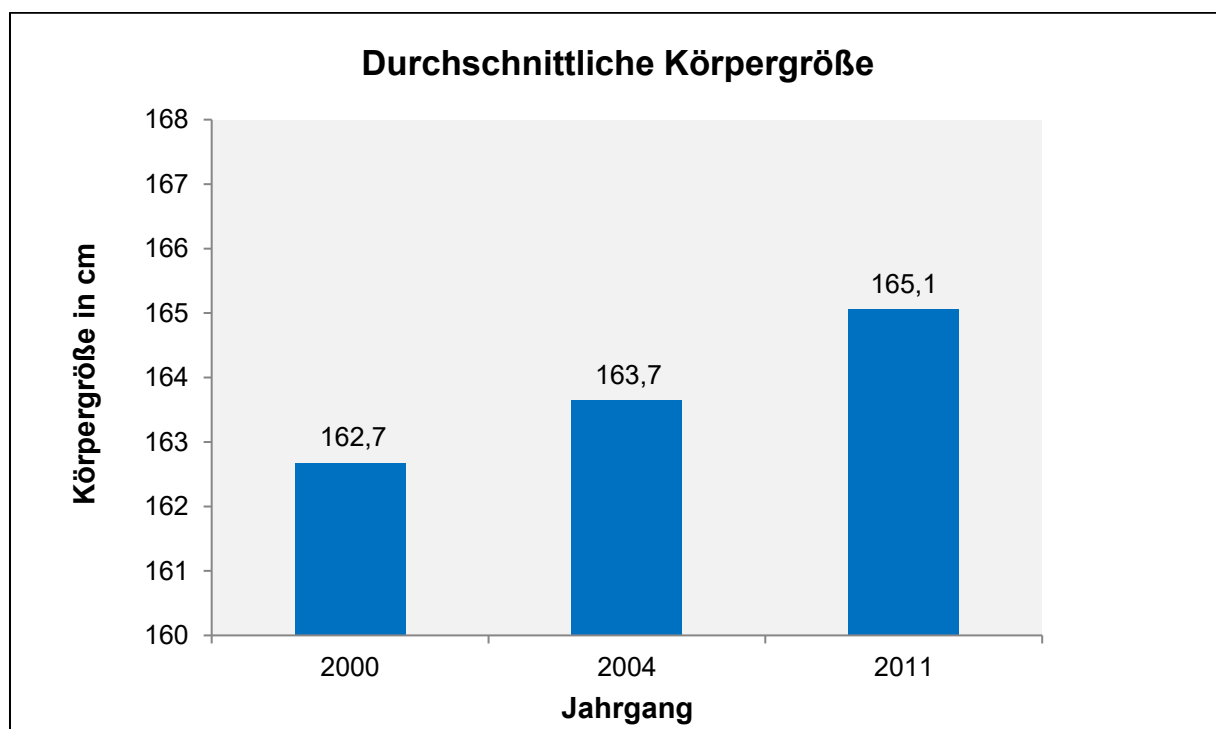
#### 4.1.2 Körpergröße

Im Jahr 2000 lag die Durchschnittsgröße der Patientinnen im huK bei 162,67 cm, im Jahre 2004 bei 163,6 cm und im letzten untersuchten Jahr 2011 bei 165,06 cm. Somit ergaben sich, mit Ausnahme zwischen den Jahren 2000 und 2004, signifikante Unterschiede in der Größe der Patientinnen in Zentimetern im Vergleich zwischen den drei untersuchten Jahren zueinander ( $p < 0,05$ ).

## Diskussion

Eine Studie des Robert Koch Instituts (RKI) aus dem Jahre 2013 kommt im Bezug auf die durchschnittliche Körpergröße von Patientinnen in einer vergleichbarer Altersgruppen (40 - 59 Jahre) zu einem ähnlichen Ergebnis (RKI 164,5 cm vs. durchschnittlicher Körpergröße über die drei untersuchten Jahre betrachtet im huK von 163,8 cm) [18].

Die Größenzunahme von 2,4 cm innerhalb des Beobachtungszeitraums von 11 Jahren ist hingegen überraschend. Eine der möglichen Ursache könnte der ebenfalls beobachtete frühere Zeitpunkt der Diagnosestellung des klimakterischen Syndroms sein (siehe Diskussion 4.1.1). So korreliert, ab dem 16. Lebensjahr, die Patientinnengröße invers mit dem Alter der Patientinnen [18].



**Diagramm 2:** Durchschnittsgröße der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine Zunahme der Durchschnittskörpergröße der Patientinnen mit klimakterisches Syndrom zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in cm	Minimum in cm	1. Quantil in cm	Median in cm	Mittelwert in cm	3.Quantil in cm	Maximum in cm
2000	0,069	130	159	163	162,7	168	183
2004	0,072	130	159	164	163,7	168	183
2011	0,065	148	161	165	165,1	169	183

### 4.1.3 Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Die Ermittlung des Körpergewichts der hier untersuchten Patientinnen in allen drei untersuchten Jahren war nur in seltenen Fällen möglich. Jedoch konnten häufig Gewichtsverläufe über verschiedene Zeiträume erfasst werden. Daher wurden, wenn

möglich, für jede Patientin Körpergewichte zu drei fortlaufenden Zeitpunkten (Körpergewicht 1/2/3) erfasst.

Es ergab sich für die erste Körpergewichtserfassung (1) ein Durchschnittskörpergewicht von 72,53 kg. Bei der zweiten Gewichtserfassung (2) hatte das Gewicht im Durchschnitt um 2,6 kg auf 75,13 kg zugenommen. Bei der dritten Erfassung (3) erhöhte sich das Gewicht noch einmal um 6,01 kg auf 81,14 kg.

Der T-Test für die Körpergewichte 1 und 3 ergab einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,041$ ).

Der Vergleich zwischen den Körpergewichten 1 und 2, sowie 2 und 3 ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,215$  sowie  $p = 0,075$ ).

Anhand der ermittelten Körpergröße (4.1.2) und dem Körpergewicht (4.1.3) wurde der Body-Mass-Index (BMI) für die drei aufeinander folgenden Zeitpunkte (BMI 1/2/3) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Körpergröße (in m)}^2 \text{ und auf zwei Dezimalstelle gerundet.}$$

Für den ersten durchschnittlichen BMI (BMI 1) des Untersuchungskollektivs ergab sich ein Wert von 27,08 kg/m<sup>2</sup>. Der BMI 2 betrug 28,43 kg/m<sup>2</sup> und der BMI 3 30,60 kg/m<sup>2</sup>. Beim Vergleich von BMI 1 und 2, sowie von BMI 2 und 3 ergab der T-Test keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). BMI 1 und 3 waren hingegen signifikant unterschiedlich ( $p = 0,038$ ).

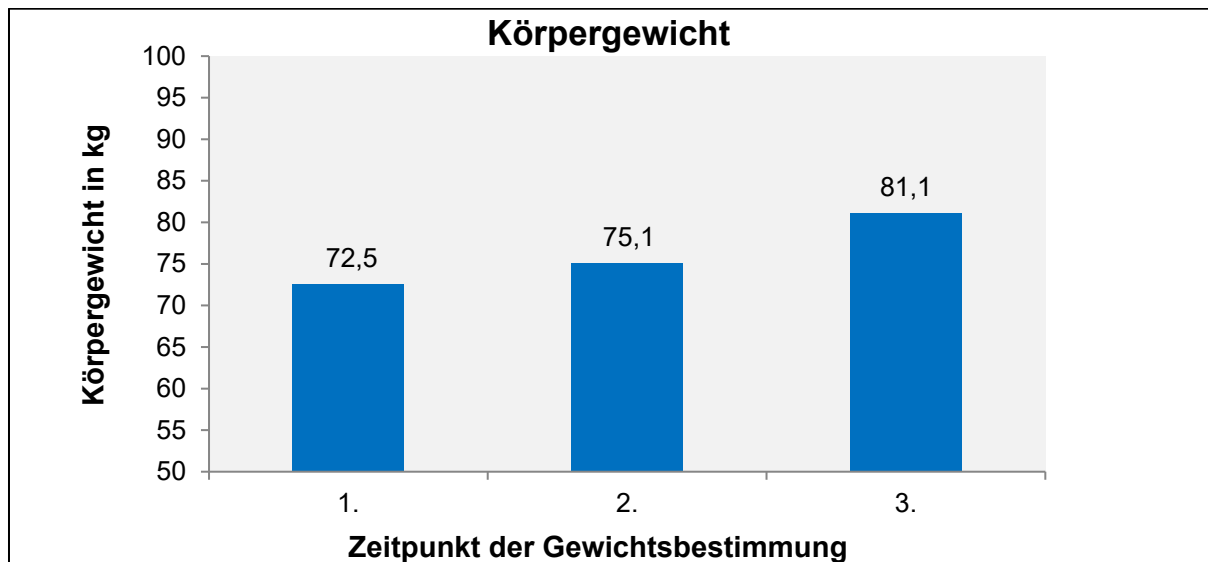
## **Diskussion**

Anhand der ermittelten Daten zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter der Patientinnen das Körpergewicht zunahm. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vom Robert Koch Institut (RKI) durchgeführten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [18]. Das Durchschnittsgewicht der Patientinnen in der vergleichbaren Altersgruppe war dort jedoch insgesamt geringer (71,9 kg Körpergewicht beim RKI vs. 76,3 kg Körpergewicht im huK).

Die World Health Organization (WHO) definiert anhand des BMI-Wertes die Begriffe Übergewicht ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) [19]. Aufgrund dieser Definition waren die Patientinnen im untersuchten Kollektiv durchschnittlich übergewichtig und zum Zeitpunkt der 3. BMI-Bestimmung sogar durchschnittlich adipös. Die Daten des RKI bestätigten die durchschnittliche Übergewichtigkeit (RKI-Kollektiv mit einem BMI von 26,6 kg/m<sup>2</sup> vs. huK mit einem BMI von 28,7 kg/m<sup>2</sup>), nicht jedoch die durchschnittliche Adipositas zum Zeitpunkt der dritten BMI-Bestimmung [18]. Allerdings handelte es sich bei den Daten des RKI nicht um Verlaufsdaten, wie sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden.

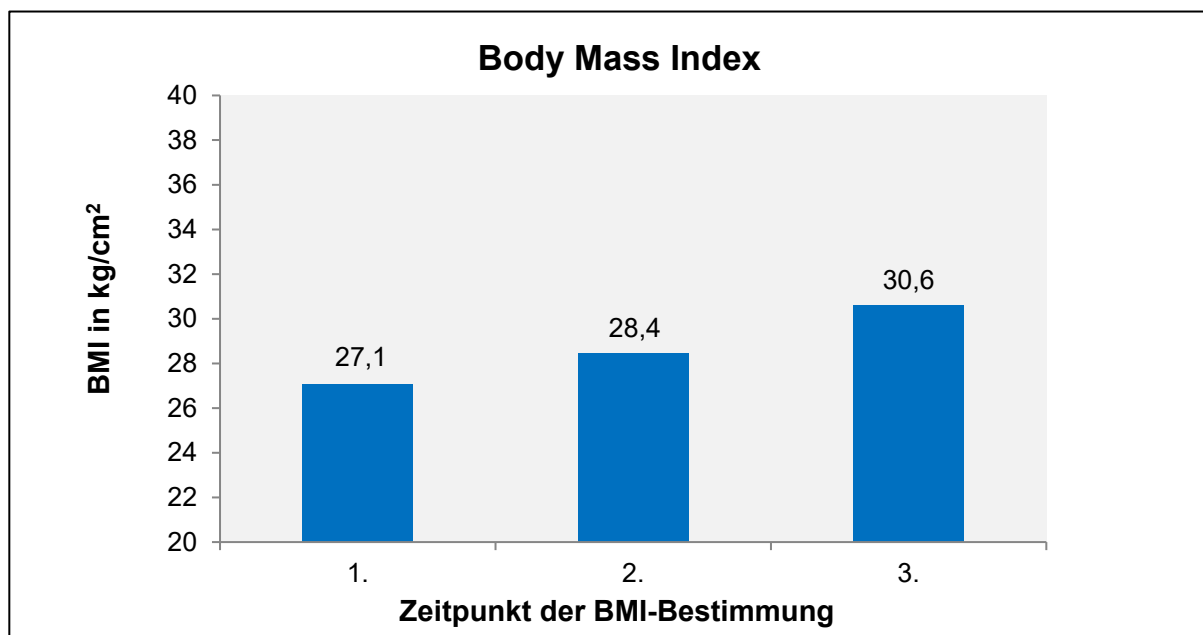
Gründe für das ermittelte erhöhte Körpergewicht sowie die durchschnittliche Übergewichtigkeit der Patientinnen im huK können sozioökonomische und regionale Faktoren sowie verschieden gewählten Altersgruppen (40-59 Jahre beim RKI vs. 45-60 Jahre beim huK) sein. So sind, entsprechend den Ergebnissen des DEGS1, in einem sozioökonomisch schwachen Bundesland wie Mecklenburg-Vorpommern, deren Einwohner

zusammen mit den Einwohnern des Bundeslandes Thüringen den geringsten Bruttostundenlohn aller Bundesländer erhielten (im Jahr 2014), auch die Menschen mit dem höchsten Körpergewicht beziehungsweise BMI zu erwarten [18,20]. In den Ergebnissen des DEGS1 wiesen Frauen mit einem geringeren sozioökonomischen Status einen höheren BMI als Frauen mit einem hohen sozioökonomischen Status auf.



**Diagramm 3:** Körpergewicht der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine Zunahme des Körpergewichts der Patientinnen mit klimakterisches Syndrom zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in kg	Minimum in kg	1. Quantil in kg	Median in kg	Mittelwert in kg	3.Quantil in kg	Maximum in kg
2000	13,86	41	62	69	72,53	79	150
2004	14,77	44	65	73	75,13	83	130
2011	14,15	42	68	74	81,14	85,5	127



**Diagramm 4:** BMI der Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine Zunahme des BMI der Patientinnen mit klimakterisches Syndrom zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung kg/m <sup>2</sup>	Minimum kg/m <sup>2</sup>	1. Quantil kg/m <sup>2</sup>	Median kg/m <sup>2</sup>	Mittelwert in kg/m <sup>2</sup>	3.Quantil in kg/m <sup>2</sup>	Maximum in kg/m <sup>2</sup>
2000	4,99	16,42	23,12	25,46	27,08	29,30	54,32
2004	5,45	16,97	24,49	27,69	28,43	31,44	57,02
2011	4,94	19,53	24,74	27,85	30,60	31,65	56,51

#### 4.1.4 Nikotinkonsum

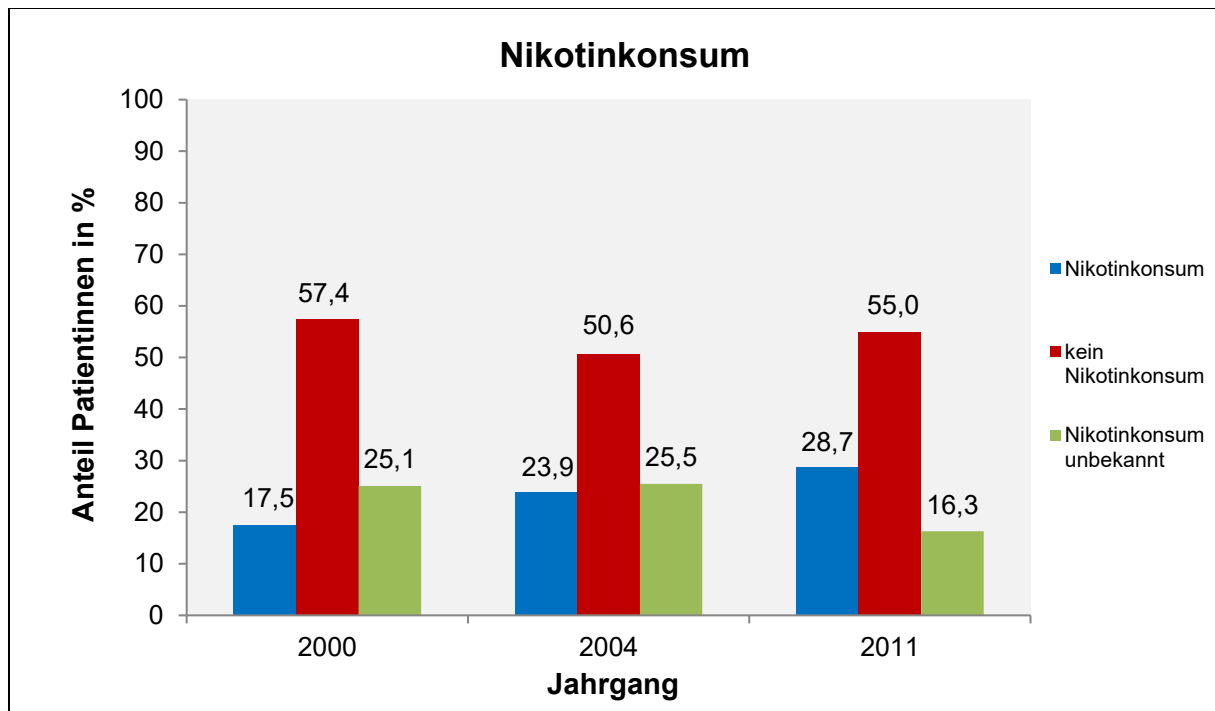
Betrachtet wurden alle Patientinnen mit einem täglichen Nikotinkonsum. Gelegenheitsraucherinnen sowie Ex-Raucherinnen konnten aufgrund der angewendeten Methodik und den verfügbaren Daten bei dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Der Anteil der Raucherinnen unter den untersuchten Patientinnen lag durchschnittlich bei 22,4 %. Bei weiteren 22,7 % waren keine Angaben zum Rauchverhalten verfügbar. Festzustellen war eine signifikante Zunahme des Anteils der rauchenden Patientinnen in den drei untersuchten Jahren ( $p < 0,05$ ). So waren im Jahr 2000 17,5 % Raucherinnen (bei 25,2 % des Jahrganges fehlten Angaben zum Nikotinkonsum), im Jahr 2004 23,9 % (bei 25,5 % fehlende Angaben) und im Jahr 2011 28,7 % (bei 16,3% fehlende Angaben).

## **Diskussion**

Aufgrund des hohen Anteils von fehlenden Angaben zum Nikotinkonsum der Patientinnen ist die Aussagefähigkeit der gewonnenen Daten bezüglich des Raucherinnenanteils im huK eingeschränkt. Ein Trend zu einer zunehmenden Anzahl von Raucherinnen war jedoch erkennbar. Zieht man dabei in Betracht, dass bei der Anamneseerhebung der Patientinnen eine leere Nikotinanamnese (im Gegensatz zu einer positiven Anamnese) eher nicht vermerkt wird, nimmt zwar der Anteil der Nichtraucherinnen im untersuchten Jahr zu, der Anteil der Raucherinnen bleibt dabei aber weitgehend konstant.

Ein Vergleich mit Daten des RKI ergab ein ähnliches Ergebnis für den Anteil an Raucherinnen in einer vergleichbaren Altersgruppe (23,2 % RKI vs. 23,4 % huK). In der Studie des RKI wurde ein leicht abnehmender Anteil von Raucherinnen in der Bevölkerung beobachtet [21]. Bei den dort befragten 8152 Patientinnen im Alter von 18 bis 79 Jahren gaben 29,8 % im Jahr 2003 und 26,9 % im Jahre 2011 an, Raucherinnen zu sein. Dies entspricht einer Abnahme von fast 3 %. In der zum huK vergleichbaren Altersgruppe der Studie des RKI (45 - 64 Lebensjahre) blieb der Raucherinnenanteil allerdings konstant (27,8 % im Jahre 2003 vs. 27,8 % im Jahre 2011). Auch insgesamt wurde der Trend der Ergebnisse des RKI zu einer Abnahme des Raucherinnenanteils im huK nicht bestätigt, da es im huK, im Vergleich der untersuchten Jahre zueinander, zu einer Zunahme des Raucherinnenanteils kam [21]. Eine Ursache könnte abermals der geringere sozioökonomische Status der Bewohnerinnen des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern sein, da Personen mit einem geringen Einkommen ein erhöhtes Risiko für Tabakkonsum aufweisen [22]. Des Weiteren ergibt sich aus dem hohen Anteil von Patientinnen, bei denen keine Angaben zum Nikotinkonsum bekannt waren (bis zu 25,5 %), ein großer Unsicherheitsfaktor bei den hier gewonnenen Daten.



**Diagramm 5:** Prozentualer Nikotinkonsum bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine signifikante Zunahme des Nikotinkonsums der Patientinnen mit klimakterisches Syndrom zu verzeichnen).

## 4.2. Menarche / Menopause

### 4.2.1 Alter zum Zeitpunkt der Menarche

Die Menarche tritt ein, wenn im Cavum uteri genügend Endometrium aufgebaut wurde und nach Abfall des Östrogenspiegels im Rahmen der beginnenden Zyklizität abgestoßen wird [3].

Im Jahr 2000 lag der Mittelwert für das durchschnittliche Menarchealter bei 13,40 Lebensjahren. 2004 ergab sich ein Wert von 13,23 Jahren und 2011 von 13,34 Jahren. Beim Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander ergab der T-Test für unabhängige Stichproben  $p > 0,05$  und somit keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei untersuchten Jahren.

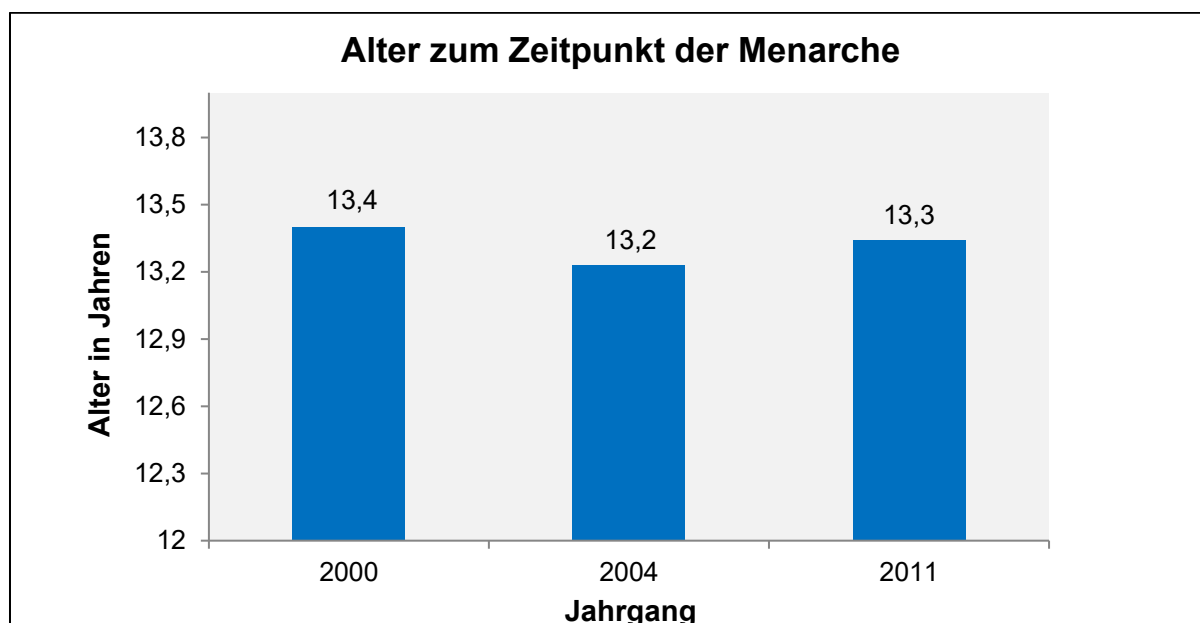
## Diskussion

Die ermittelten Daten deckten sich weitestgehend mit den Ergebnissen des RKI aus dem Jahre 2007 [23]. Dort wurde bei 8656 Mädchen ein mittleres Menarchealter von 12,8 Jahren (vs. 13,3 Jahre durchschnittlich in den drei untersuchten Jahren betrachtet im huK) ermittelt. Zwischen den siebziger und achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde in Deutschland eine relative Stagnation bzw. eine nur noch sehr geringe Abnahme des Menarchealters beobachtet. In den vorherigen 100 Jahren kam es hingegen zu einer Abnahme um circa 2



Jahre [24,25]. Innerhalb des huK zeigten sich aktuell ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Menarchealter in den drei untersuchten Jahren.

Das im Vergleich zu den aktuellen Ergebnissen des RKI um 0,5 Jahre erhöhte Menarchealter ist allerdings überraschend. Gerade bei sozioökonomisch schlechter gestellten Mädchen, wie in Mecklenburg-Vorpommern zu vermuten [18,20], wird ein früheres Menarchealter im Vergleich zu Mädchen mit höherem sozioökonomischen Status beschrieben [23]. Grund dafür ist unter anderem ein erhöhter BMI (siehe 4.1.3), welcher mit einer früheren Reifeentwicklung einhergeht [23]. Daher wäre in der hier untersuchten Patientinnengruppe, im Vergleich zum bundesweiten Durchschnitt, ein jüngeres Menarchealter zu erwarten gewesen.



**Diagramm 6:** Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menarche (Es war im huK keine signifikante Änderung des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menarche zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in Jahren	Minimum in Jahren	1. Quantil in Jahren	Median in Jahren	Mittelwert in Jahren	3. Quantil in Jahren	Maximum in Jahren
2000	1,72	9,00	12,00	14,00	13,40	14,00	20,00
2004	1,49	9,00	12,00	13,00	13,23	14,00	20,00
2011	1,47	9,00	12,00	13,00	13,34	14,00	18,00

#### 4.2.2 Alter zum Zeitpunkt der Menopause

Die Menopause ist definiert als der Zeitpunkt, an dem die letzte funktionell vom Ovar gesteuerte Blutung ein Jahr zurückliegt und kann dementsprechend nur retrospektiv bestimmt werden [2,3].

Im Jahr 2000 lag das durchschnittliche Lebensalter der untersuchten Patientinnen zum Zeitpunkt der Menopause bei rund 49 Jahren. 2004 hingegen lag es fast ein Jahr früher bei rund 48 Lebensjahren und 2011 wiederum ein weiteres halbes Jahr früher, bei 47,5

Lebensjahren. Bis auf den Vergleich der Jahre 2004 und 2011 miteinander, ergab sich immer ein p-Wert von  $< 0,05$  und somit ein signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Jahren.

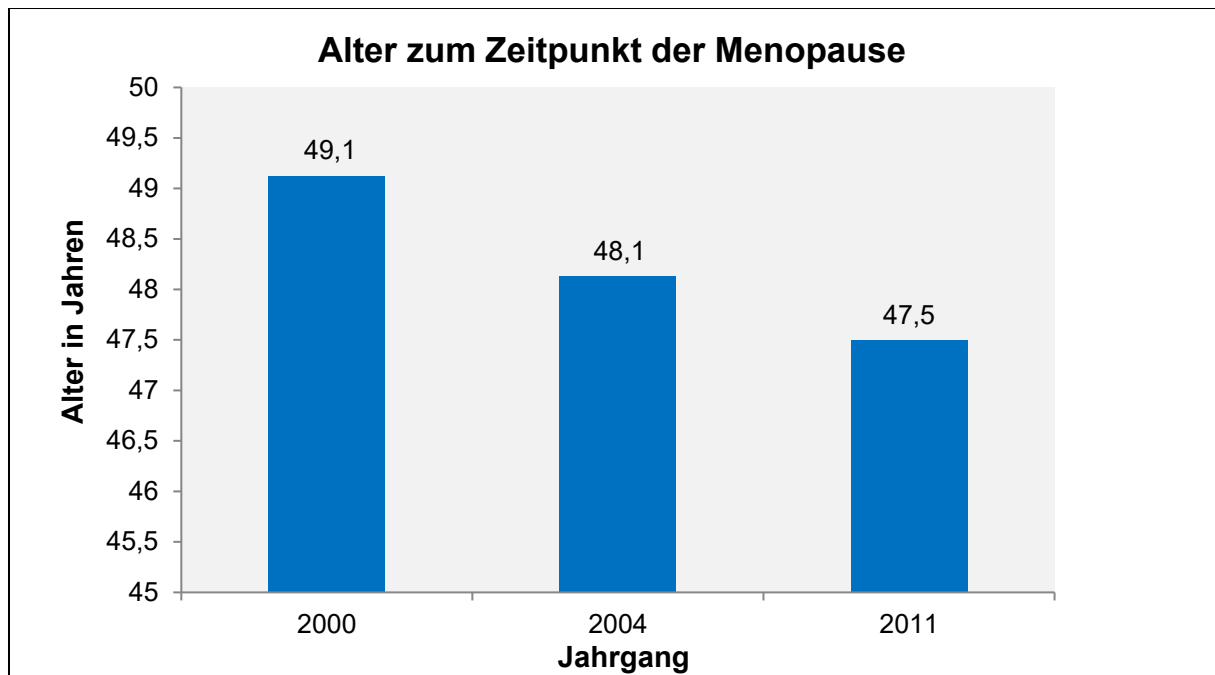
## **Diskussion**

In der Literatur gab es verschiedene Angaben zum durchschnittlichen Menopausealter mitteleuropäischer Frauen. So wurden, je nach Autor, 51 Jahre, 51,3 Jahre, 52 Jahre oder 50-52 Jahre genannt [4,12,26,27]. Verlässliche Daten, im Besonderen bezogen auf Deutschland, fehlten. Die erst retrospektiv mögliche Bestimmbarkeit des Menopausealters ist dabei vermutlich eine der Hauptursachen. Dennoch gilt als gemeinsamer Konsens, dass bei ca. 95% aller mitteleuropäischen Frauen zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr die Menopause einsetzt [12]. Für eine signifikante Abnahme, wie sie im huK im Beobachtungszeitraum auftrat, gab es in der Literatur jedoch keine Hinweise. Als gesichert gelten folgende Einflüsse auf das Menopausealter:

- Ähnliches Menopausealter von Müttern und Töchtern (besonders bei frühzeitiger Menopause),
- BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$  und geringer Körperfettmasse, vegane Ernährung, Hysterektomie sowie Nikotinkonsum prädisponieren zur frühzeitigen Menopause,
- Alkoholkonsum ist hingegen mit einem höherem Menopausealter assoziiert [12].

Keine Korrelation konnte bisher zwischen Menarche- und Menopausealter, Körpergröße, verbesserten Lebensbedingungen und ethnischer Abstammung beobachtet werden [12].

Da bei dem untersuchten Kollektiv ein durchschnittlicher BMI von  $28,7 \text{ kg/m}^2$  vorlag und ein Viertel der Patientinnen Raucherinnen waren, ist das durchschnittliche Menopausealter von 48,25 Jahren unerwartet. Dennoch liegt es zwischen dem Alter von 45-55 Jahren, welches für das Eintreten der Menopause in Mitteleuropa typisch ist [12].



**Diagramm 7:** Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menopause (Es war im huK eine Abnahme des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Menopause zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in Jahren	Minimum in Jahren	1. Quantil in Jahren	Median in Jahren	Mittelwert in Jahren	3.Quantil in Jahren	Maximum in Jahren
2000	5,80	21	47	50	49,12	53	67
2004	5,40	28	46	49	48,12	53	61
2011	5,47	26	45	48	47,5	51	59

### 4.3. Hysterektomien

#### 4.3.1 Anteil an Hysterektomien

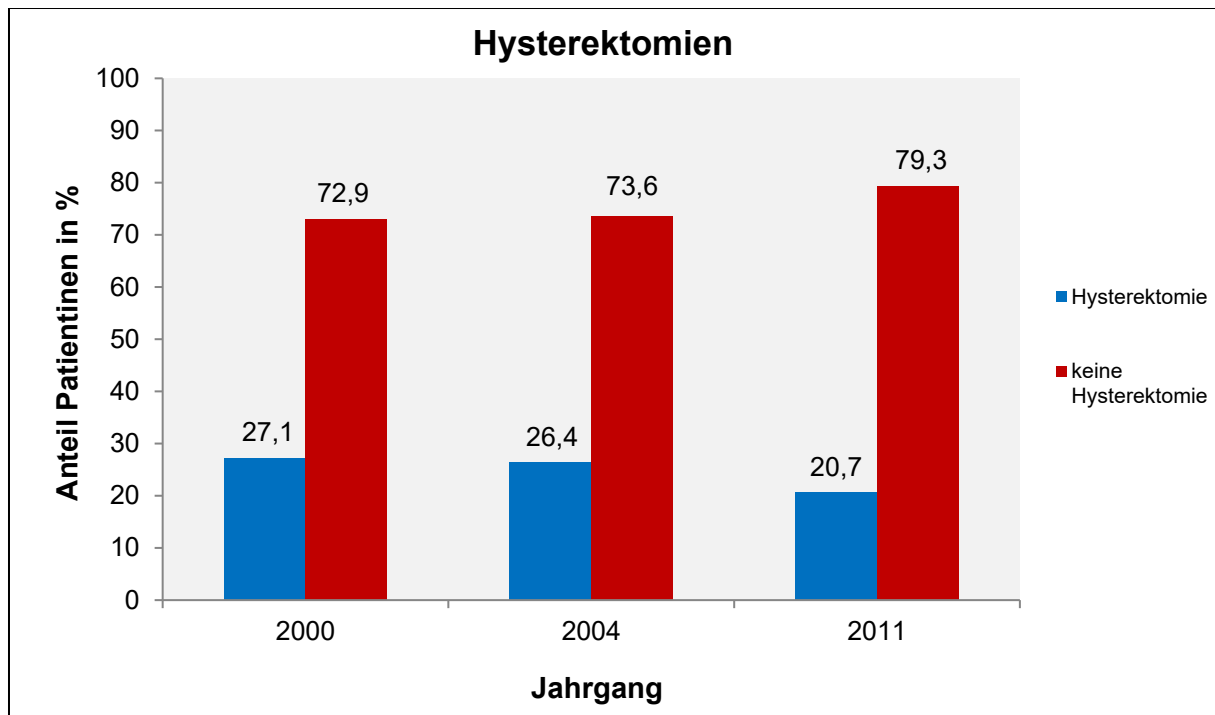
27,1 % der untersuchten Frauen waren zum Zeitpunkt des Jahres 2000 hysterektomiert. 2004 waren 26,4 % und 2011 20,7 % der Patientinnen im huK hysterektomiert. Damit kam es im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander, zu einer signifikanten Abnahme von Hysterektomien ( $p = 0,013$ ).

### Diskussion

Hysterektomien gehören in Deutschland zu den häufigsten gynäkologischen Eingriffen [28]. Es gibt dabei verschiedene operative Zugangswege (abdominell, vaginal und laparoskopisch) [29]. Die Gründe zur Durchführung einer Hysterektomie können dabei unterschiedlich sein. So gibt es zum einen die Indikation zur operativen Entfernung bei malignen Prozessen der Gebärmutter oder der Ovarien, sowie auf der anderen Seite bei benignen Prozessen (z.B. Myome, Hypermenorrhoe, Descensus uteri et cetera), die eine Operation erforderlich machen können [30].

Laut einer Studie des RKI wurden in Deutschland bei durchschnittlich 19,2 % der Frauen (in der zum HuK vergleichbaren Altersgruppe) Hysterektomien durchgeführt. Dabei wurden die meisten Hysterektomien im Alter von 40-49 Jahren durchgeführt (48,5 % aller Hysterektomien) [31]. Die Studie des RKI beschrieb des Weiteren einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischem Status sowie der Höhe des BMI der Patientinnen im Bezug zur Häufigkeit von Hysterektomien. So war der Anteil von Hysterektomien bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status sowie bei Frauen mit Übergewicht größer als bei Frauen mit hohem sozioökonomischem Status und Frauen mit Normalgewicht [31]. Da im huK mit 28,7 ein erhöhter BMI (siehe 4.1.4) und ein geringerer sozioökonomischer Status (siehe 4.1.3) vorlagen, könnte dies den hohen Anteil von hysterektomierten Patientinnen (durchschnittlich 24,73 % über die drei untersuchten Jahre betrachtet) erklären. Zudem ergab eine Analyse der DRG („Diagnosis Related Groups“)-Statistik für Hysterektomien in den Jahre 2005 - 2006 in Deutschland, dass in Mecklenburg-Vorpommern die meisten Hysterektomien im Bundesländervergleich durchgeführt wurden (435,5 pro 100.000 Einwohnerinnen) [28].

Vergleichbare Daten zu der hier festgestellten Abnahme von Hysterektomien im Jahrgangsvvergleich lagen nicht vor. Jedoch scheint es in Mecklenburg-Vorpommern als auch im gesamten Bundesgebiet einen leichten Rückgang der Hysterektomien zu geben [32]. So wird in der Literatur ein Bewusstseinswandel in der Indikationsstellung zur Hysterektomie beschrieben. Wo früher häufig großzügig die Indikation zur Hysterektomie gestellt wurde, wird heute eher eine differenzierteres und individualisierteres Vorgehen unter Berücksichtigung von alternativen Verfahren favorisiert [28,33].



**Diagramm 8:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Hysterektomien (Es war im huK eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der hysterektomierten Patientinnen zu verzeichnen).

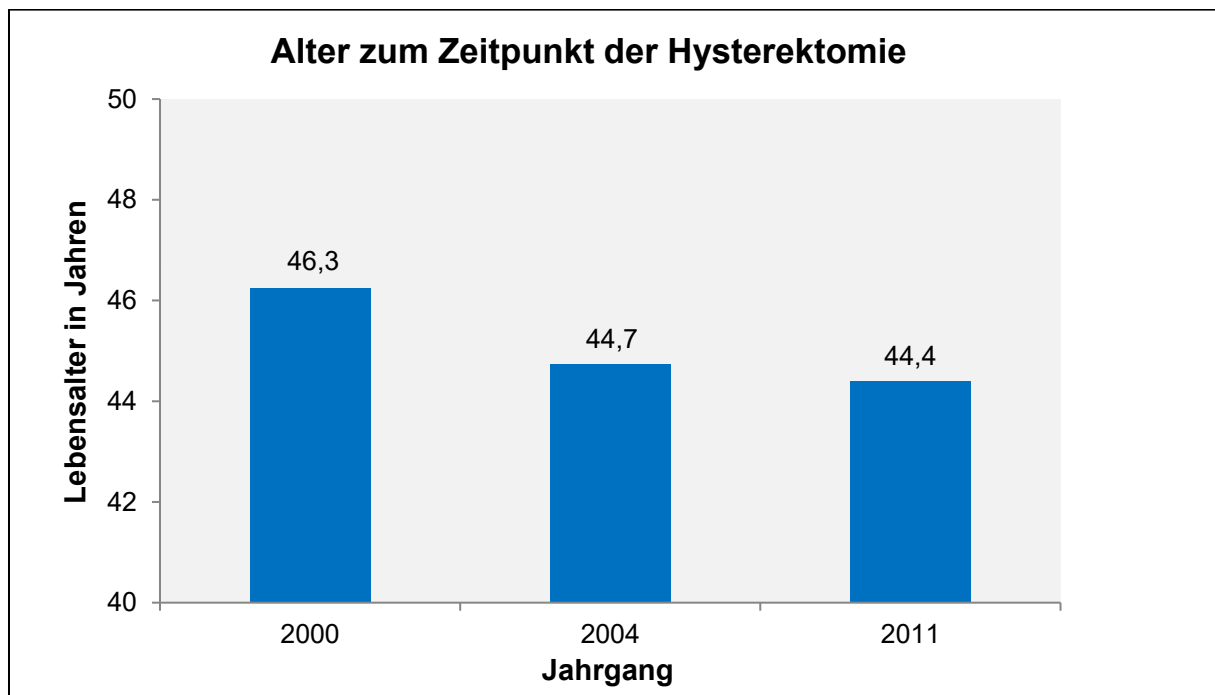
#### 4.3.2 Alter zum Zeitpunkt der Hysterektomie

Im Jahre 2000 lag das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Hysterektomie bei 46,25 Lebensjahren. 2004 erfolgte die Hysterektomie durchschnittlich 1,5 Lebensjahre später (kein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,05$  im Vergleich zum Jahr 2000) im Alter von 44,73 Jahren. 2011 waren es 1,86 Jahre später (signifikanter Unterschied mit  $p = 0,02$  im Vergleich zum Jahr 2000) mit 44,39 Jahren. Zwischen den Ergebnissen der Jahre 2004 und 2011 gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,67$ ).

#### Diskussion

Das hier ermittelte durchschnittliche Alter der Patientinnen von 45,1 Lebensjahren (über die drei untersuchten Jahre betrachtet) zum Zeitpunkt ihrer Hysterektomie war ähnlich den deutschlandweiten Daten des RKI (43,9 Jahre) und anderer deutschen Studien wie dem Frauengesundheitsbericht Bremen 2001 [31,34]. Der Altersunterschied von 1,2 Jahren im Vergleich zur Studie des RKI könnte sich dabei vermutlich durch die verschieden gewählten Einteilungen der Altersgruppen erklären lassen (Altersgruppe 40 - 49 Jahre und Altersgruppe 50 - 59 Jahre RKI vs. Altersgruppe 45 - 60 Jahre huK).

Die, wenn auch nicht signifikante, Abnahme des Lebensalters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Hysterektomie könnte im huK mit dem unter 4.1.1 bereits diskutierten „Anti-Aging-Trend“ zusammenhängen. Zudem sind mögliche regionale-, gesundheitswirtschaftliche- und sozioökonomische Faktoren als ursächlich denkbar [28,32].



**Diagramm 9:** Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Hysterektomie (Es war im huK eine Abnahme des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Hysterektomie zu verzeichnen).

Jahr	Standardabweichung in Jahren	Minimum in Jahren	1. Quantil in Jahren	Median in Jahren	Mittelwert in Jahren	3.Quantil in Jahren	Maximum in Jahren
2000	7,94	21,00	41,00	47,00	46,25	51,00	69,00
2004	7,02	26,00	40,00	46,00	44,73	50,00	61,00
2011	6,16	26,00	41,00	45,00	44,39	48,25	59,00

#### 4.3.3 Hysterektomien +/- Adnektomien

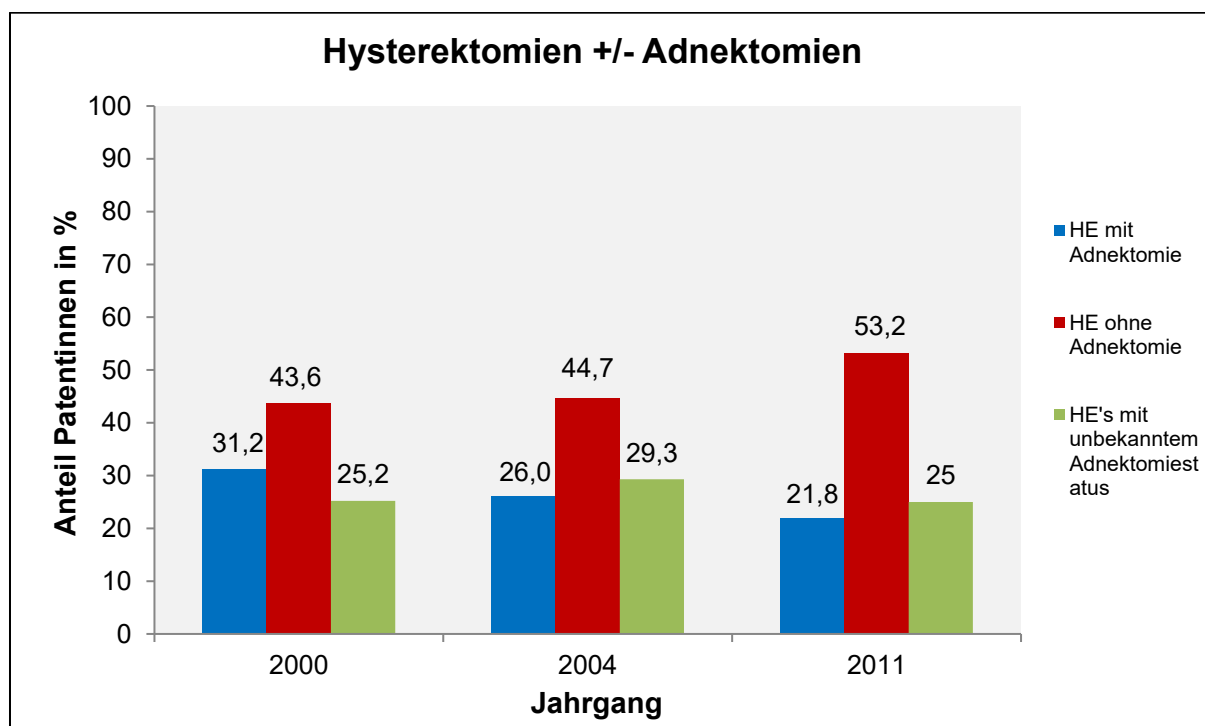
Im Jahr 2000 wurden 31,2 % der Hysterektomien mit gleichzeitiger Entfernung einer oder beider Adnexe(n) durchgeführt. Bei 43,6% der Frauen gab es keine gleichzeitige Adnektomie und bei 25,2 % lag keine Aussage zum Adnexenstatus vor. 2004 waren 26,0 % Hysterektomien mit Adnektomie, 44,7 % ohne Adnektomie und 29,3 % mit unbekanntem Adnexenstatus. Um fast 10% weniger als noch 2000, verringerte sich 2011 die Anzahl der Hysterektomien mit Adnektomie auf 21,8 %, 53,2 % (Anstieg um fast 10 % im Vergleich zu 2000) wurden unter Belassung der Adnexen durchgeführt und bei weiteren 25,0 % war der Adnexenstatus wiederum unbekannt. Im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,255$ ).

#### Diskussion

Die hier gewonnenen Daten ergaben einen Rückgang von Hysterektomien mit gleichzeitiger Adnexextirpation. Dieser Trend ist aber unter Berücksichtigung des hohen Anteils an unklaren Adnektomiestatus zu betrachten. Dieser kam durch eine nicht immer eindeutige

Dokumentation in den Patientinnenunterlagen zustande. So fehlten nicht selten Ergänzungen wie „cum-, sine Adnexen“ oder der Begriff „totale Hysterektomie“ bei der Dokumentation der Hysterektomien.

Im Vergleich zu anderen Daten aus Deutschland (19,7 % beim RKI im Befragungszeitraum 2008 - 2011 vs. 22,9 % bei Stang, A. et al. im Erhebungszeitraum 2005/2006 vs. 26,3 % im huK) zeigte sich im huK ein höherer durchschnittlicher Anteil von Hysterektomien mit gleichzeitiger Adnexextirpation [28,31]. Der unter 4.3.1 bereits erwähnte, bundesweit höchste Anteil von hysterektomierten Frauen pro 100.000 Einwohnerinnen in Mecklenburg-Vorpommern lässt auch einen höheren Anteil von Hysterektomien mit Adnexextirpation vermuten [28]. Der Trend zur Abnahme von Hysterektomien mit gleichzeitiger Adnexextirpation im Vergleich zwischen den drei untersuchten Jahren zueinander könnte auf eine ähnliche Entwicklung wie unter 4.1.3 beschrieben schließen lassen. So könnte in jüngerer Zeit die Indikation zur Adnexextirpation weitaus weniger großzügig gestellt worden sein als noch in früheren Jahren. Auch hier ist ein Trend zu einem eher differenzierten und individualisierten Vorgehen zu vermuten [28,33]. Diesen Trend unterstützend ergab zum Beispiel die Auswertung der bedeutenden US-amerikanischen Nurses Health Study, dass bei Hysterektomien mit benigner Indikation die Entfernung der Ovarien einen geringeren Benefit für die Patientinnen erbrachte als deren Belassung [35] .



**Diagramm 10:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Hysterektomien (HE) mit/ohne/unbekannter gleichzeitiger Adnektomie (Es war im huK eine nicht signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Hysterektomie ohne gleichzeitige Adnektomie zu verzeichnen).

## **4.4 nicht gynäkologische Nebendiagnosen**

### **4.4.1 Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse**

Die hier ermittelten Daten der Schilddrüsenerkrankungen und -funktionsstörungen sind aufgrund verschiedenster Faktoren nur bedingt aussagekräftig (siehe Kapitel 3 „Material und Methoden“).

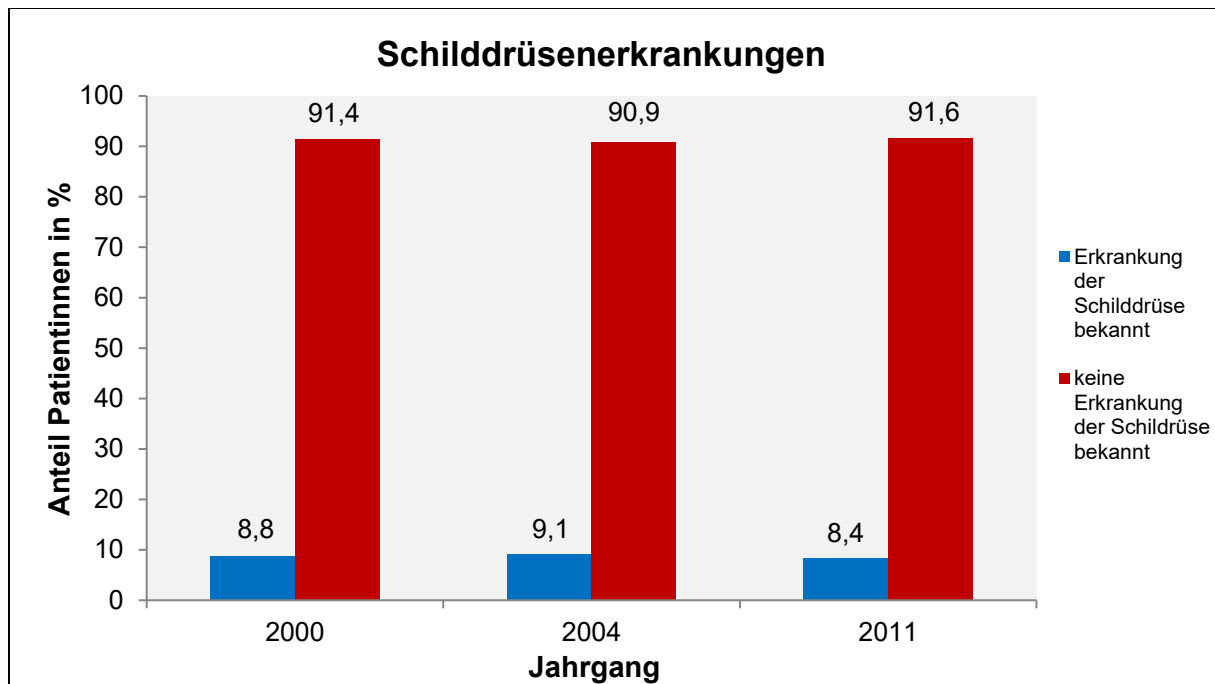
Der prozentuale Anteil der Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen (wie zum Beispiel Hyperthyreose, Hypothyreose, Strumata et cetera) war dabei im huK relativ konstant. So waren im Jahr 2000 bei 8,6 %, im Jahr 2004 bei 9,1 % und im Jahr 2011 bei 8,4 % der Patientinnen eine dieser Erkrankungen bekannt. Somit ergab sich im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,894$ )

### **Diskussion**

Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse stellen eine der wesentlichen zu betrachtenden Belastungen des Gesundheitswesens dar. Insbesondere Jodmangelkrankheiten werden dabei als ein Hauptproblem angesehen [36].

Der hier ermittelte Anteil (durchschnittlich 8,7 % in den drei untersuchten Jahren) von Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen- und Funktionsstörungen war ähnlich dem vom RKI festgestellten bundesweiten Durchschnitt von 8,9 % aus dem Jahre 2002 [36]. In der Studie des RKI wurde zudem ein Nord-Süd-Gefälle beschrieben. So gab es in den ost- und nordseenahen Bundesländern wie Mecklenburg-Vorpommern, zum Beispiel aufgrund des häufigeren Verzehrs von jodreichen Fischprodukten, eine geringere Prävalenz für Schilddrüsenerkrankungen als in weiter südliche gelegenen Bundesländern. Dieses Nord-Süd-Gefälle zeigte sich im hier untersuchten Kollektiv mit einem Differenz von 0,2 % im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt von 8,9 % nur in geringem Ausmaße.





**Diagramm 11:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Erkrankungen der Schilddrüse (Es war im huK keine signifikante Änderung des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen zu verzeichnen).

#### 4.4.2 Venös thromboembolisches Ereignis

Bei durchschnittlich 3,3 % der Patientinnen kam es in den drei untersuchten Jahren zu einem venös thromboembolischem Ereignis. Dabei war eine Abnahme um 50 % vom Jahr 2000 (4 %) zum Jahr 2011 (2,0 %) zu verzeichnen. 2004 hatten durchschnittlich 3,2 % der Patientinnen ein venös thromboembolisches Ereignis. Der Unterschied zwischen den drei Jahrgängen war dabei nicht signifikant ( $p = 0,101$ ).

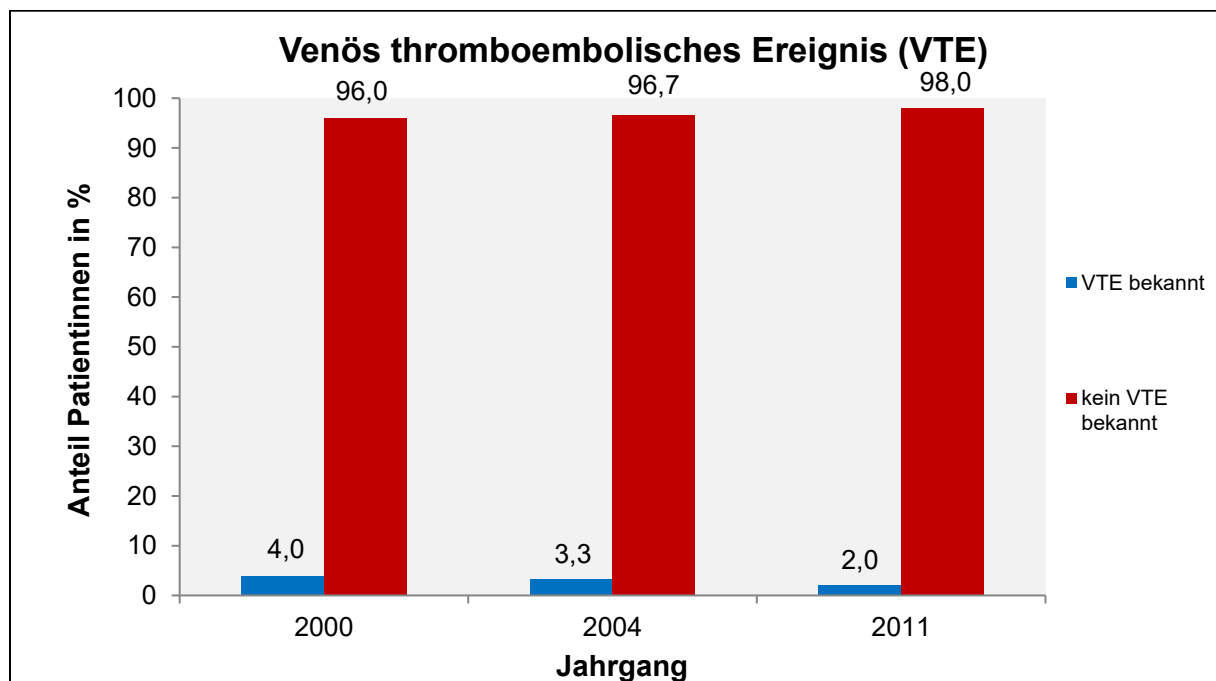
#### Diskussion

Von einem venös thromboembolischem Ereignis spricht man, wenn sich in einer Vene ein Thrombus bildet. Ursächlich ist dabei meist das Zusammentreffen von drei Faktoren, die Rudolf Virchow bereits vor über hundert Jahren beschrieben hat („Virchow - Trias“). Es kommt dabei erstens zu einer Verlangsamung des venösen Blutflusses, zweitens zu einer Verdickung des Blutes („Gerinnungsstörung“), sowie drittens zu einer Veränderung der Gefäßwand welche die Entstehung von Thromben begünstigt („thrombogene Oberfläche“) [37]. Thrombosen gehören dabei zu den akuten Erkrankungen der Venen, die mit den chronischen Erkrankungen der Venen (wie zum Beispiel Varizen und venöser Insuffizienz) in vielfältiger Wechselbeziehung stehen [37].

Der im huK durchschnittliche Anteil (3,3 %) von Patientinnen mit einem venös thromboembolischem Ereignis divergierte deutlich von den Ergebnissen des vom RKI im Jahre 2006 durchgeführten telefonischen bundesweiten Gesundheitssurvey. Dort gaben 6,7 % der befragten Frauen an, ein venös thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit gehabt

zu haben [37]. Bei der zwischen 2000 und 2002 durchgeführten Bonner Venenstudie betraf dies 3,8 % der untersuchten Frauen [38]. Beide Ergebnisse sind aufgrund der regionalen als auch sozioökonomischen Unterschiede jedoch nur bedingt mit den Ergebnissen des huK zu vergleichen. Die Studie des RKI aus dem Jahre 2006 kam außerdem zu dem Schluss, dass die Thromboseprävalenz stark vom Alter sowie der sozialen Schicht der Frauen abhängig war. So nahm die Prävalenz mit steigendem Alter (besonders stark ab dem 65. Lebensjahr) und sinkender sozialer Schicht zu [37]. Ersteres ist auch eine mögliche Erklärung für den relativ geringen Anteil von Patientinnen mit einem venös thromboembolischen Ereignis im huK. Diese zählen mit ihrem Alter zwischen 45-60 Lebensjahren noch nicht zur Hochprävalenzgruppe für ein VTE.

Hingegen hätten zwei das huK betreffende Risikofaktoren eventuell einen höheren Anteil von venös thromboembolischen Ereignissen erwarten lassen können. Zum einen scheinen Patientinnen mit niedrigem sozioökonomischen Status häufiger von einem venös thromboembolischem Ereignis betroffen zu sein [37]. Zum anderen sind sowohl Frauen im gebärfähigen Alter als auch Frauen während der Zeit des Klimakteriums aufgrund möglicher Schwangerschaften bzw. der Einnahme von Hormonpräparaten (Kontrazeptivum oder Hormonersatztherapie, siehe auch Diskussion 4.7.3) einem erhöhten Risiko für venösen thromboembolischen Ereignissen ausgesetzt [39].



**Diagramm 12:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit venös thromboembolischem Ereignis (Es war im huK eine nicht signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit venös thromboembolischem Ereignis zu verzeichnen).

#### **4.4.3 Diabetes mellitus**

Bei der Erhebung der Daten fehlte nicht selten eine genaue Bezeichnung des Diabetestyps. So konnte bei der Auswertung keine Typenunterteilung in Typ I oder Typ II vorgenommen werden. Daher wurden alle Diabetestypen unter dem Begriff Diabetes mellitus zusammengefasst.

Bei durchschnittlich 6,6 % der Patientinnen des huK war in den drei Jahrgängen ein Diabetes mellitus bekannt. Dabei waren im Jahr 2000 mit 7,7 % die meisten Patientinnen an Diabetes mellitus erkrankt. Im Jahr 2004 waren es 7,2 % und im Jahr 2011 nahm der Erkranktenanteil auf 4,9 % ab. Der Unterschied zwischen den drei untersuchten Jahren war dabei nicht signifikant ( $p = 0,232$ ).

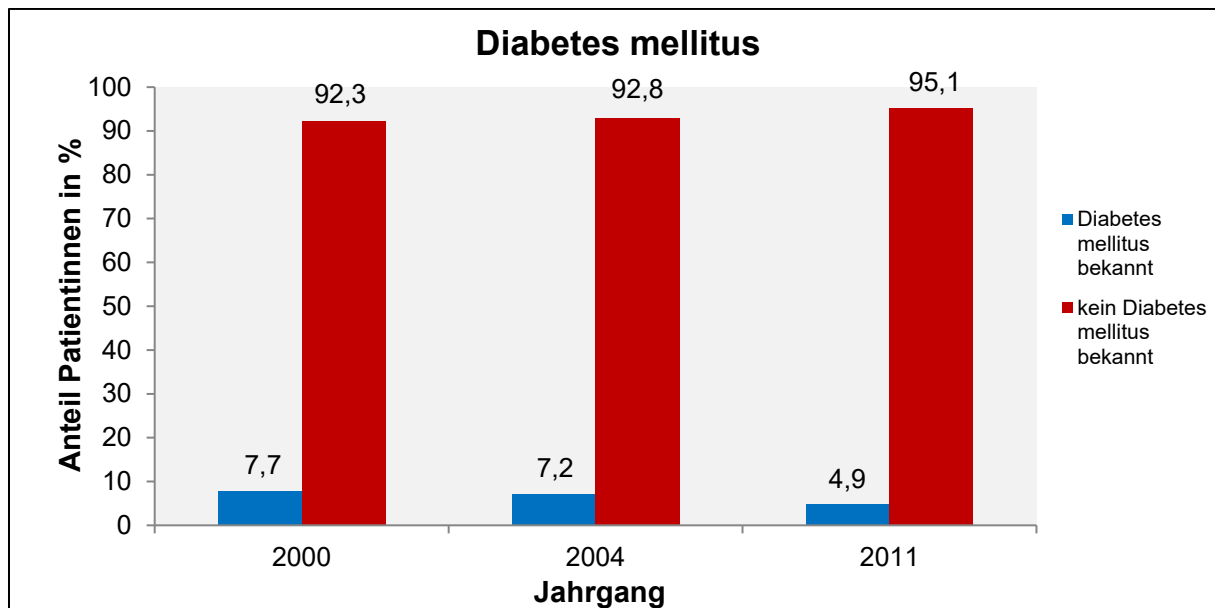
#### **Diskussion**

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, welche mit einer erhöhten Blutzuckerkonzentration infolge eines absoluten (Typ I) oder eines relativen (Typ II) Insulinmangels einhergeht [40]. Eine über längere Zeit erhöhte Blutzuckerkonzentration, bei einem noch nicht detektiertem oder einem unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus, kann zu Schädigungen der Blutgefäße und peripheren Nerven führen. Folgen können ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Nierenversagen, Amaurosis und Fußamputation sein. Daraus resultiert sowohl aus dem Diabetes selbst als auch aus den Folgeerkrankungen eine eingeschränkte Lebensqualität sowie hohe Kosten für das Gesundheitswesen [41–44].

Der im huK durchschnittliche Patientinnenanteil von 6,6 % mit einem bekannten Diabetes mellitus war höher als der vom RKI ermittelte Anteil im Rahmen des 2008 bis 2011 durchgeführten DEGS1. Dort ergab sich für die vergleichbare Altersgruppe von 40-59 jährigen Patientinnen ein Anteil von 4,25 % mit Diabetes mellitus. Anhand der Auswertung der Studiendaten des DEGS1 fanden die Autoren dabei bestimmte Einflussfaktoren auf die Diabetesprävalenz. So zeigten Patientinnen mit zunehmendem Alter, insbesondere ab dem 50. Lebensjahr, einen deutlichen Prävalenzanstieg. Ein niedriger sozialer Status war mit einer höheren Diabetesprävalenz als ein hoher sozialer Status assoziiert. Auch zeigten Frauen in den neuen Bundesländern eine leicht erhöhte Diabetesprävalenz im Vergleich zu Frauen aus den alten Bundesländern (8,7 % neue Bundesländer vs. 7,1 % alte Bundesländer) [40,45]. Diese Einflussfaktoren könnten eventuell den um rund 2,3 % höheren Anteil an Diabetikerinnen im huK im Vergleich zum ermittelten bundesweiten Durchschnitt des RKI's erklären.

Der Trend zur Abnahme des Patientinnenanteils mit Diabetes mellitus im huK deckte sich nicht mit den Ergebnissen anderer deutscher Studien [40,45,46]. Es wurde, unter anderem aufgrund des demographischen Wandels der deutschen Bevölkerungsstruktur, eher eine

Zunahme an Patientinnen mit Diabetes mellitus beobachtet [40]. Eine mögliche Ursache für das gegenteilige Ergebnis im huK ist abermals das ermittelte abnehmende Alter der Patientinnen im huK zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klimakterisches Syndrom im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander (siehe Ergebnisse und Diskussion 4.1.1). Somit waren im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander zunehmend jüngere Patientinnen vertreten, was folgerichtig eine Abnahme des Anteil der an Diabetes mellitus Erkrankten zwischen den Jahren 2000 und 2011 bedeutete.



**Diagramm 13:** prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Diabetes mellitus (Es war im huK eine nicht signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Diabetes mellitus zu verzeichnen).

#### 4.4.4 Arterielle Hypertonie

Der Anteil der Patientinnen mit einem arterielle Hypertonus, welcher als dauerhafte Erhöhung des Blutdrucks über 140 mmHg systolisch oder 90mmHg diastolisch definiert ist, lag im huK durchschnittlich bei 35,9 % (über die drei untersuchten Jahre betrachtet) [47].

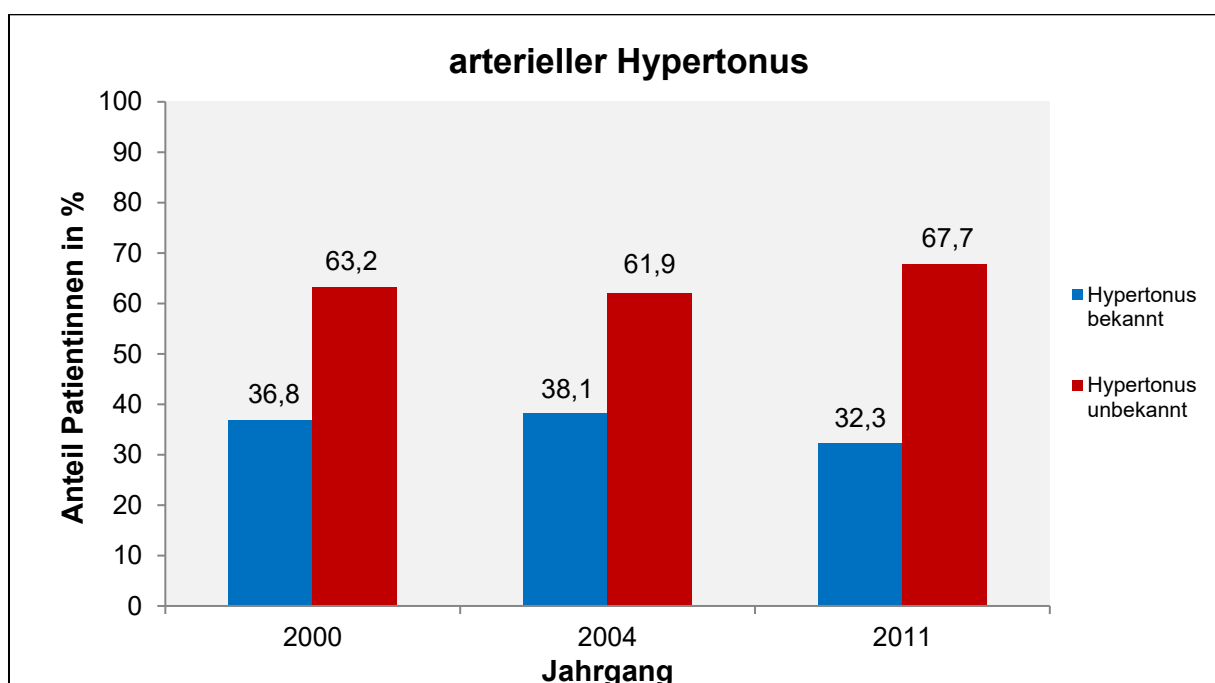
Im Jahr 2000 war bei 36,8 %, im Jahr 2004 bei 38,1 % und im Jahr 2011 bei 32,3 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden im huK eine arterielle Hypertonie bekannt. Zwischen den drei untersuchten Jahren bestand dabei kein signifikanter Unterschied zueinander ( $p = 0,84$ ).

#### Diskussion

Ein erhöhter Blutdruck stellt sowohl den häufigsten als auch den wichtigsten Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Niereninsuffizienz dar [48]. Damit zählt er in Deutschland zu einem der wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren in Bezug auf Morbidität und Mortalität [49].

Der durchschnittliche Anteil von Patientinnen im huK mit einer bekannten arteriellen Hypertonie lag mit 35,9 % deutlich über dem deutschlandweit ermittelten Durchschnitt (Altersgruppe 40-59 Jahre) des DEGS1 von 25,9 % [50]. Dies erscheint in Anbetracht bestimmter Einflussfaktoren auf das huK jedoch nicht unplausibel. So ergaben die Auswertungen der DEGS1 eine höhere arterielle Hypertonieprävalenz für Patientinnen mit niedrigem (34,45 %) und mittlerem (26,35 %) Sozialstatus im Vergleich zu Patientinnen mit hohem Sozialstatus (18,85 %). Der bereits diskutierte durchschnittliche niedrige sozioökonomische Status in Mecklenburg-Vorpommern könnte somit eine Ursache für die durchschnittliche höhere Morbidität bezüglich des arteriellen Hypertonus im huK sein. Zudem lag beim huK eine andere Altersgruppeneinteilung (45-60 Jahre) vor, was bei einer nachgewiesenen zunehmenden arteriellen Hypertonusprävalenz mit zunehmendem Lebensalter auch einen höheren Anteil an Hypertonikerinnen im Vergleich zur DEGS1 erklären könnte [40]. Die unter 4.1.4 ermittelte durchschnittliche Übergewichtigkeit der Patientinnen im huK gilt als gesicherter Risikofaktor für die arterielle Hypertonie und bietet ebenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für den hohen Anteil an Hypertonikerinnen [51].

Die, wenn auch nicht signifikante, Abnahme an Hypertonikerinnen im huK zwischen den untersuchten Jahren 2004 und 2011 ist zu hinterfragen bzw. könnte erneut auf das unerwartet junge Durchschnittsalter des letzten untersuchten Jahres 2011 (siehe Ergebnisse / Diskussion 4.1.1) zurückzuführen sein.



**Diagramm 14:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit arteriellem Hypertonus (Es war im huK keine signifikante Änderung des prozentualen Anteils der Patientinnen mit arteriellem Hypertonus zu verzeichnen).

#### **4.4.5 Depression**

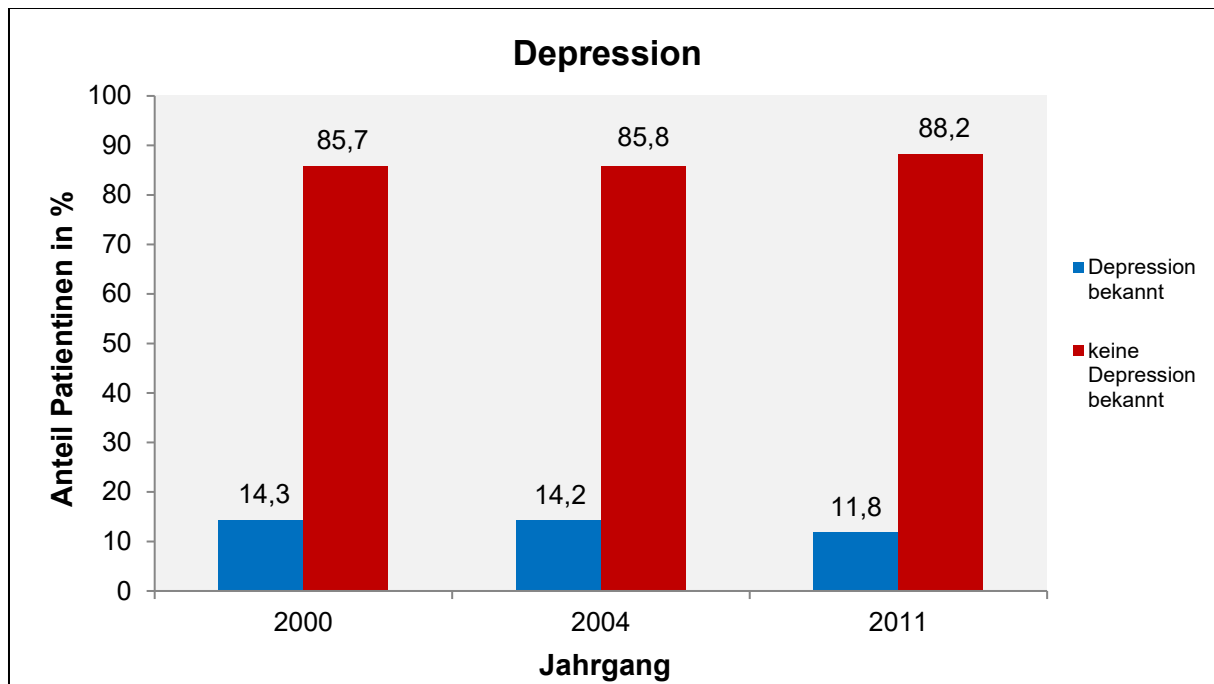
Durchschnittlich über die drei untersuchten Jahre betrachtet lag der Anteil der Patientinnen mit Depressionen im huK bei 13,4 %. Dabei war ein leichter Rückgang zwischen den drei Jahren zu verzeichnen.

Im Jahr 2000 lag bei 14,3 %, 2004 bei 14,2 % und 2011 bei 11,8 % der Patientinnen im huK eine Depression vor. Der Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,316$ ).

#### **Diskussion**

Durch den allgemeinen Begriff Depression wird ein klinisch relativ breites Spektrum abgedeckt, welches von vereinzelt depressiven Symptomen, über leichte oder unterschwellige Formen depressiver Störungen bis hin zur schweren depressiven Erkrankung reicht [51]. Depressionen gehören zu den häufigsten und folgenreichsten psychischen Störungen und sind eine der Hauptursachen für krankheitsbedingte Behinderung weltweit [52]. Sie treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern [53]. Zudem gilt der Zeitraum der Peri- und frühen Postmenopause bei Frauen durch seine endokrine Instabilität als ein „Fenster der erhöhter Vulnerabilität“ für depressive Störungen, vor allem bei entsprechenden Risikofaktoren [54].

Der durchschnittliche Anteil von Patientinnen mit Depressionen im huK von 13,4 % lag in der vergleichbaren Altersgruppe von 40-59 Lebensjahre über dem Anteil von Patientinnen mit Depressionen im DEGS1 (10,5%) [55]. Allerdings wurden beim DEGS1 die Patientinnen nur befragt, ob innerhalb der letzten Wochen oder aktuell eine depressive Symptomatik bestanden haben. Im huK wurde hingegen jede Patientin erfasst, bei der im Alter zwischen 45 und 60 Jahren mindestens einmal eine Depression (siehe Definition oben) diagnostiziert wurde. Daher sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Eine weitere mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen huK und DEGS1 ist erneut der sozioökonomische Status der untersuchten Kollektive. So scheinen Patientinnen mit einem durchschnittlich niedrigen (16 %) bis mittleren (9,9 %) sozioökonomischen Status, wie zum Beispiel in Mecklenburg-Vorpommern, häufiger von depressiver Symptomatik betroffen zu sein als Frauen mit hohem (5,0 %) sozioökonomischen Status [55].



**Diagramm 15:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit aktueller oder zurückliegender Depression (Es war im huK keine signifikante Änderung des Anteils der Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen zu verzeichnen).

#### 4.4.6 Osteoporose

Der Anteil der Patientinnen mit einer dokumentierten Osteoporose lag, über die drei untersuchten Jahre betrachtet, bei durchschnittlich 6,6 %. Im Vergleich der drei Jahre zueinander fiel im huK der Anteil der Patientinnen mit einer Osteoporose von 11,7 % (im Jahr 2000), über 6,3 % (im Jahr 2004) auf 2,0 % (im Jahr 2011) ab. Somit ergab sich zwischen den drei untersuchten Jahren eine signifikant Abnahme ( $p < 0,00$ ).

#### Diskussion:

Der Begriff Osteoporose wird definiert als „eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist und mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen einhergeht. Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor [56].“

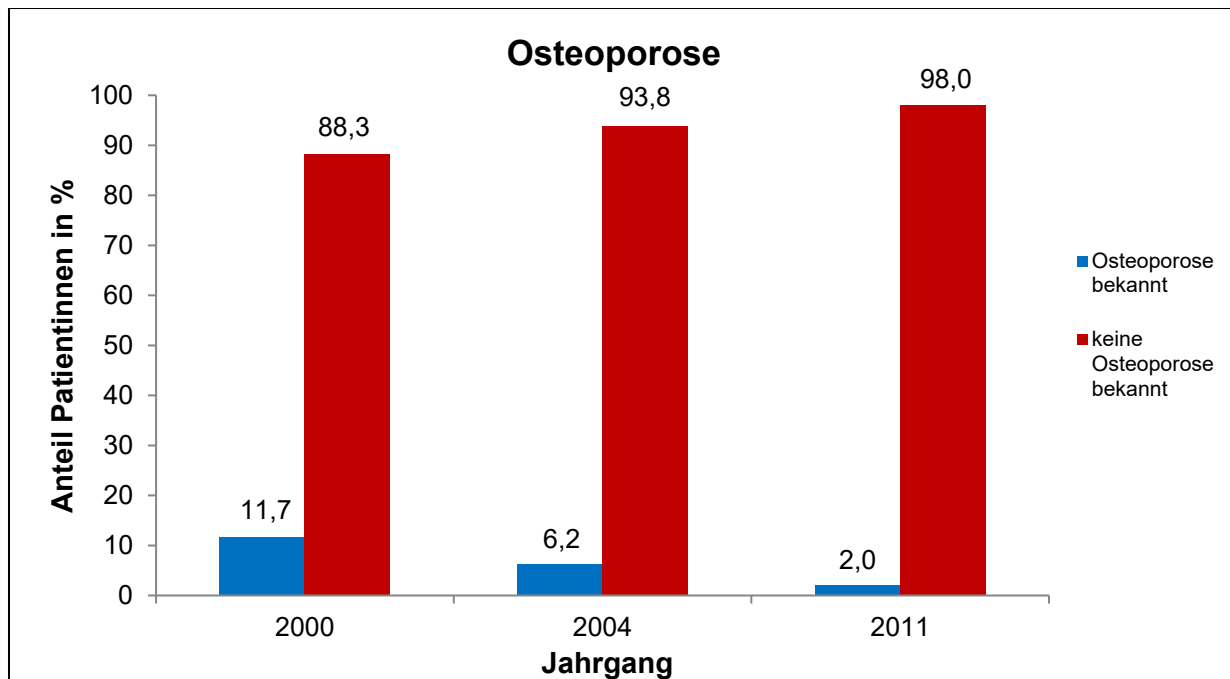
Im huK lag der durchschnittliche Anteil der Patientinnen mit einer dokumentierten Osteoporose, über die drei untersuchten Jahre betrachtet, bei 6,6 %. Im Vergleich mit anderen Studiendaten aus Deutschland bezüglich der Osteoporoseprävalenz ergaben sich teils ähnliche (7,8 % Lebenszeitprävalenz für Osteoporose im Alter von 50 - 64 Lebensjahre [57]) aber auch divergente Ergebnisse (3,4 % Prävalenz für Osteoporose im Alter von 45 -54 Lebensjahre und 10 % Prävalenz für Osteoporose im Alter von 55-64 Lebensjahre [58]).

Für die Ermittlung der Osteoporoseprävalenz scheint der im huK gewählte Alterszeitraum von 45 bis 60 Lebensjahren eher ungünstig zu sein. Bezüglich dieser Fragestellung wäre ein

deutlich längerer Beobachtungszeitraum wie etwa zwischen dem 45. und 80. Lebensjahr sinnvoll [57]. In diesem Beobachtungszeitraum wäre, aufgrund des Abfallens beziehungsweise Ausbleibens der Östrogenproduktion in der Peri- beziehungsweise Postmenopause, das Auftreten der sogenannten postmenopausalen Osteoporose am wahrscheinlichsten zu beobachten. Das damit einhergehende gesteigerte Frakturrisiko (insbesondere in hüftgelenksnahen- als auch Wirbelkörperbereichen) und die daraus resultierende mögliche Immobilisierung sind von großer gesundheitswirtschaftlicher Bedeutung [3,59,60]. In Expertenkreisen wird daher seit längerem der Einsatz der Hormonersatztherapie als primärpräventive Maßnahme zur Vermeidung beziehungsweise zur Verringerung des Auftretens der postmenopausalen Osteoporose kontrovers diskutiert [61–63]. Eine diesbezügliche Empfehlungen in den deutschen S3-Leitlinien zur Hormontherapie in der Peri- oder Postmenopause gibt es aktuell nicht [64].

Die Aussagekraft der im huK erhobenen Daten ist, auch in Anbetracht des signifikanten Abfalls des Anteils der Patientinnen mit Osteoporose innerhalb der drei untersuchten Jahre, kritisch zu betrachten. Eine Teilerklärung könnte abermals der zwischen den drei untersuchten Jahren beobachtete sinkende Altersdurchschnitt der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden sein. Des Weiteren ist die Diagnosestellung und -sicherung einer möglichen Osteoporose nicht als primäre Aufgabe der/des behandelnden Gynäkologin/en zu betrachten. Diese sollte aufgrund ihrer Komplexität (siehe „DVO-Leitlinien 2014“ [56]) Aufgabe eines entsprechenden Facharztes sein. Ob dies bei der im huK patientinnenseitig häufig „mitgebrachten Diagnose“ der Osteoporose immer der Fall war, scheint zumindest fraglich.





**Diagramm 16:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Osteoporose (Es war im huK eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Osteoporose zu verzeichnen).

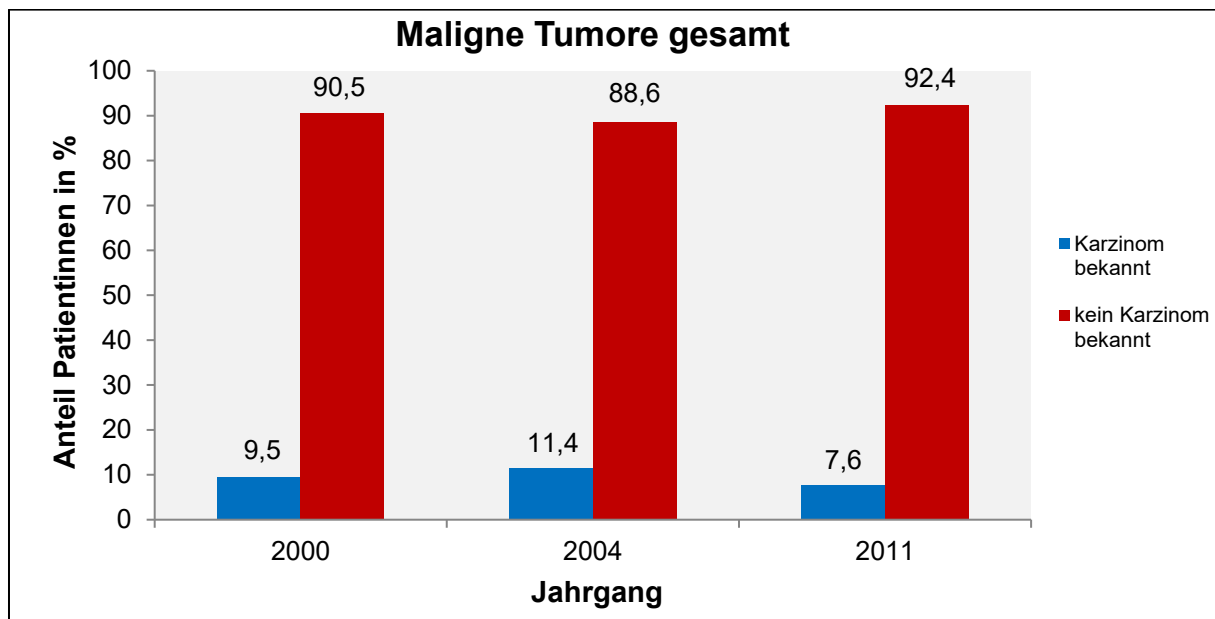
## 4.5 Maligne Erkrankungen

### 4.5.1 Gesamtheit aller maligner Erkrankungen

Durchschnittlich 9,5 % der Patientinnen waren in den drei untersuchten Jahren an einer oder mehreren malignen Erkrankung(en) erkrankt beziehungsweise hatten eine oder mehrere maligne Erkrankung(en) gehabt. Im Einzelnen waren es im Jahr 2000 9,5 %, 2004 11,4 % und 2011 7,6 % der Patientinnen mit malignen Erkrankungen. Zwischen den drei untersuchten Jahren bestand dabei kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,80$ ).

## Diskussion

Die hier erhobenen Daten waren nur schwer in Bezug zu anderen Studiendaten zu setzen. Bei den erhobenen Daten handelte es sich um eine reine Erfassung von jemals stattgehabten onkologischen Erkrankungen des huK. Weder das Alter zum Zeitpunkt der Krebserkrankung, das zum Zeitpunkt der Tumordetektion vorliegende Tumorstadium, die Tumortherapieform, die Überlebensdauer noch die Sterberate wurden erfasst bzw. waren erfassbar. Somit war auch keine Zu- oder Abnahme der Häufigkeit von malignen Tumoren zwischen den drei untersuchten Jahren ermittelbar. Da es sich bei den malignen Erkrankungen nicht um eine der Hauptfragen der hier vorliegenden Arbeit handelt, wird an dieser Stelle auf eine weitere Interpretation und Diskussion der diesbezüglich ermittelten Daten verzichtet und es wird in der Folge nur auf die gynäkologischen Tumore näher eingegangen.



**Diagramm 17:** Prozentualer Anteil der Patientinnen mit maligner Tumorerkrankung (Es war im huK keine signifikante Änderung des prozentualen Anteils der Patientinnen mit malignen Tumoren zu verzeichnen).

#### 4.5.2 Maligne gynäkologische Erkrankungen

Über die drei untersuchten Jahre betrachtet hatten 7,5 % aller Patientinnen einen beziehungsweise mehrere maligne gynäkologischen Tumore (beziehungsweise maligne gynäkologische Tumore). Im Jahre 2000 waren 7,5 %, 2004 9,0 % und 2011 6,2 % der Patientinnen an einem (beziehungsweise mehreren) malignen gynäkologischen Tumor (Tumoren) erkrankt. Zwischen den drei untersuchten Jahren bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,207$ ).

Betrachtet man alle drei untersuchten Jahre zusammen, kam es zu folgender Organverteilung (absolute Anzahl des malignen gynäkologischen Tumors im huK / prozentualer Anteil des malignen gynäkologischen Tumors an allen malignen gynäkologischen Tumoren im huK / prozentualer Anteil des malignen gynäkologischen Tumors an allen malignen Tumoren im huK):

1. Mammakarzinome (59 / 56,2 % / 36,42 %)
2. Zervixkarzinome (15 / 14,3 % / 9,26 %)
3. Ovarialtumore (14 / 13,3 % / 8,64 %)
4. Gebärmutterkarzinome (Uterus-/Endometriumkarzinome) (7 / 12,3 % / 8,0 %)
5. Vulvakarzinome (4 / 3,8 % / 2,47 %)

#### Diskussion

Auch hier gelten die unter 4.5.1 erwähnten Einschränkungen. Jedoch war ein, wenn auch eingeschränkter, Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien bezüglich der Häufigkeit

von gynäkologischen Krebserkrankungen in der deutschen Bevölkerung möglich. So war im huK das Mammakarzinom die mit Abstand häufigste maligne Krebserkrankung der Frau (36,42 % aller Tumore des huK). Dies deckt sich mit den Daten des RKI. Dort wurde das Mammakarzinom (zum Beispiel im Jahr 2010 mit 31,3 % aller malignen Krebserkrankungen der Frauen in Deutschland) ebenfalls als häufigste maligne Krebserkrankung der Frau in Deutschland beschrieben [65]. Der zweithäufigste Tumor im huK war das Zervixkarzinom mit 9,26 %. Dies deckt sich nicht mit den Daten des RKI. Dort war das Zervixkarzinom, laut den Daten aus dem Jahr 2010, mit 2,1 % nur die vierthäufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen in Deutschland [65]. Allerdings wurden im huK, entsprechend dem Studiendesign, nur Patientinnen zwischen dem 45. - 60. Lebensjahr eingeschlossen. Da das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen an einem Zervixkarzinom etwa um das 53. Lebensjahr liegt und somit genau in diese Altersspanne fällt, scheint am ehesten das hier gewählte Studiendesign als Ursache für die „Überpräsentation“ an Zervixkarzinomen am plausibelsten zu sein [65].

Hingegen „unterrepräsentiert“ war im huK der Gebärmutterkrebs (vierthäufigste maligner gynäkologischer Tumor) im Vergleich zu den Daten des RKI (zweithäufigste gynäkologische maligne Tumorneuerkrankung im Jahr 2010). Da beim Gebärmutterkrebs das mittlere Erkrankungsalter jedoch bei 69 Lebensjahren liegt, könnte auch hier das Studiendesign eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen sein.

Die Häufigkeiten der weiteren malignen gynäkologischen Tumore im huK entsprach denen des RKI aus dem Jahre 2010 (1. Mammakarzinom 31,3 % aller malignen Neuerkrankungen, 2. Gebärmutterkrebs 5,1 %, 3. Ovarialkarzinom 3,5 %, 4. Zervixkarzinom 2,1 %, 5. Vulvakarzinom ca. 1,3 %) [65].

#### **4.5.3 Maligne nicht-gynäkologische Erkrankungen**

2,8 % der Patientinnen im huK hatten durchschnittlich eine oder mehrere nicht gynäkologische maligne Erkrankung(en). Im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander war ein gewisser, wenn auch nicht signifikanter ( $p = 0,082$ ), abnehmender Trend zu erkennen. So hatten im Jahr 2000 3,4 %, 2004 3,2 % und im Jahr 2011 1,5 % der Patientinnen eine oder mehrere nicht-gynäkologische Erkrankung(en).

Betrachtet man alle drei untersuchten Jahre zusammen, kam es zu folgender Organverteilung (absolute Anzahl des malignen nicht-gynäkologischen Tumors im huK / prozentualer Anteil des malignen nicht-gynäkologischen Tumors an allen malignen nicht-gynäkologischen Tumoren im huK / prozentualer Anteil des malignen nicht-gynäkologischen Tumors an allen malignen Tumoren im huK):

1. Darmkrebserkrankungen (inklusive Rektumkarzinom) (12 / 21,06 % / 7,5 %)
2. Lymphome (nicht näher bezeichnet) (7 / 12,3 % / 4,32 %)
3. Maligne Melanome (6 / 10,53 % / 3,7 %)
4. Basaliome (5 / 8,77 % / 3,1 %)
5. Lungenkarzinome (4 / 7,02 % / 2,47 %)
6. Magenkarzinome (3 / 5,26 % / 1,85 %)
7. Cancer of unknown primary (CUP) (3 / 5,26 % / 1,85 %)
8. Maligne Hirntumore (3 / 5,26 % / 1,85 %)
9. Nierenkarzinome (2 / 3,51 % / 1,23 %)
10. Hepatozelluläre Karzinome (2 / 3,51 % / 1,23 %)
11. Schilddrüsenkarzinome (2 / 3,51 % / 1,23 %)
12. Plasmozytome (2 / 3,51 % / 1,23 %)
13. Karzinome des Mund- Rachenraums (2 / 3,51 % / 1,23 %)
14. Harnblasenkarzinom (1 / 1,75 % / 0,62 %)
15. Riesenzelltumor (1 / 1,75 % / 0,62 %)
16. Pankreaskarzinom (1 / 1,75 % / 0,62 %)
17. Gallenblasenkarzinom (1 / 1,75 % / 0,62%)

Diese Daten wurden der Vollständigkeit halber erfasst, eine Bewertung bzw. Diskussion erscheint aufgrund der Thematik dieser Dissertation nicht sinnvoll. Zudem lagen aktuell kaum randomisierte Studien bezüglich der Beziehung zwischen den hier erfassten Tumoren und der Hormonersatztherapie beim klimakterischen Syndrom vor.

## **4.6 Ergebnisse zur Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms**

### **4.6.1 Verordnungshäufigkeit von Hormonersatztherapie vor und nach**

#### **Veröffentlichung der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahr 2002**

Bis zum Ende des Jahres 2002 (Stichtag 31.12.2002) wurden rund 86 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden im Alter zwischen 45 und 60 Jahren mit einer Form der Hormonersatztherapie (Östrogen + Gestagen = HRT oder Östrogen-Monotherapie = ERT) im huK behandelt. 14 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden erhielten keine Hormonersatztherapie im huK.

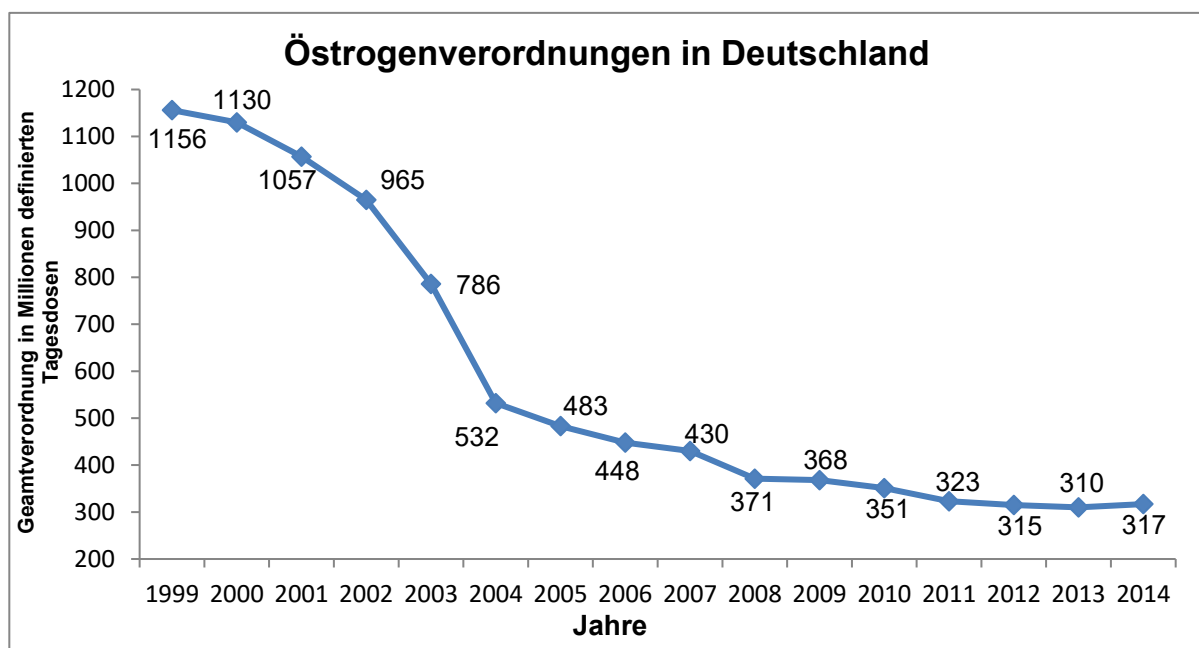
Ab dem Jahr 2003 (Stichtage 1.1.2003 bis 31.12.2011) erhielten nur noch 59,3 % der betroffenen Patientinnen eine Form der Hormonersatztherapie und 40,7 % erhielten keine Hormonersatztherapie im huK. Der "exakte Fisher-Test" ergab einen signifikanten Unterschied von  $p < 0,05$  im Vergleich der Verordnungszahlen vor und nach dem Jahr 2002.

## Diskussion

Die hier ermittelten Daten zeigten einen deutlichen und signifikanten Rückgang der Anwendung von Hormonersatztherapie bei Patientinnen im huK. Bis Ende 2002 erhielten 86 % aller Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine Hormonersatztherapie, ab 2003 waren es rund 60 %. Dieser Abfall stand mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit den Erstpublikationen der Ergebnisse der WHI-Studie im Jahre 2002 und der darauf folgenden massive (überwiegend negativen) Berichterstattung in der Laien- und Fachpresse [1,66,67]. So wurde unter anderem eine mögliche Zunahme der Mammakarzinominzidenz, welches ein sensibles Thema bei Patientinnen und Ärzten ist, stark in den Vordergrund gestellt [67,68]. Dies führte zu großer Verunsicherung bei Patientinnen und Ärzten. Viele Patientinnen setzen ihre Hormonersatztherapie in der Folge ab [69].

Dabei bestand bezüglich der Hormonersatztherapie in der Menopause eine jahrzehntelange klinische Erfahrung. Die ersten Hormonpräparate kamen 1942 in den USA und 1962 in Deutschland auf den Markt [9]. Die zunehmende pharmakologische als auch klinische Kenntnislage führte in den folgenden Jahrzehnten zu einem stetigen Anstieg der Hormonersatztherapie-Verordnungen weltweit und in Deutschland. Ende der 1990er Jahre kam es in Deutschland dann zu einer Plateau-Phase [10,11].

Die im Jahre 2002 veröffentlichten Erstausswertungen der Ergebnisse der WHI-Studie führten zu einem deutlichen Einbruch der Hormonersatztherapie-Verordnungen, sowohl in Deutschland als auch in der restlichen westlichen Welt (Diagramm 18) [1,70–72]. Dies spiegelte sich deutlich auch bei den Patientinnen im huK wieder.

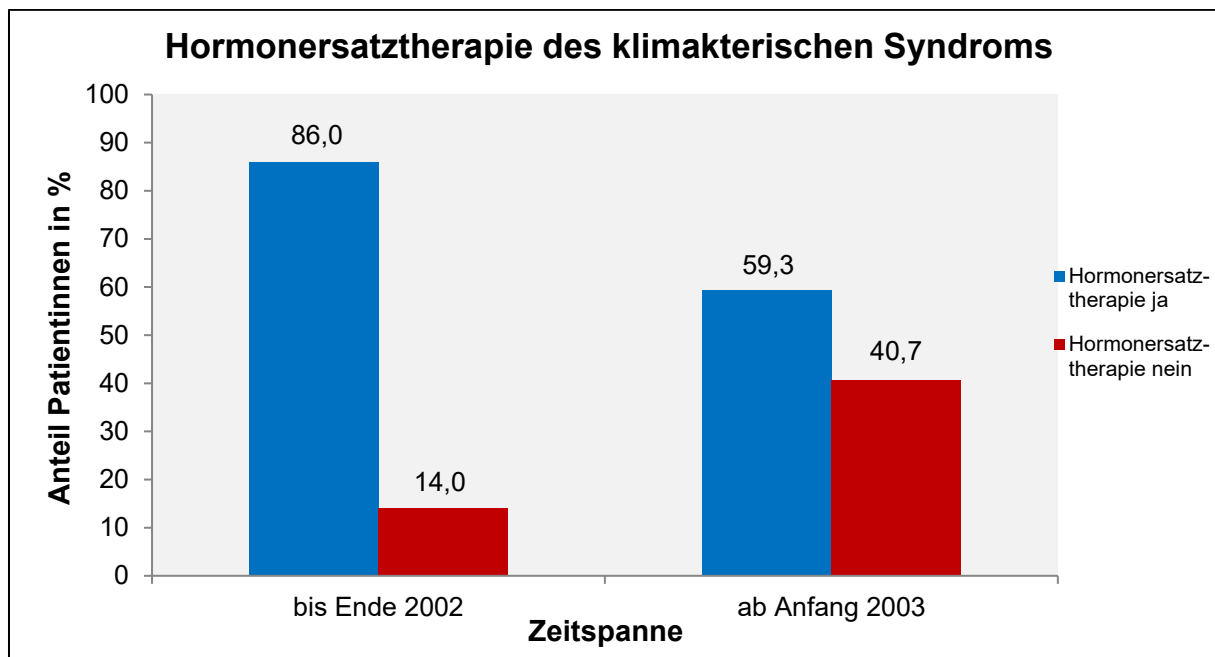


**Diagramm 18:** Verordnungen von Östrogenpräparaten in Deutschland zwischen 1999-2014. Gesamtverordnungen in Millionen definierten Tagesdosen. (Es war eine deutliche Abnahme der Verordnung von Östrogenpräparaten zu verzeichnen) (Nach 11,73,74]

Die im huK ermittelten 86 % (bis 31.12.2002) und 59,3 % (ab 1.1.2003 bis 31.12.2011) von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen mit klimakterischem Syndrom fielen höher aus als zu erwarten war. In anderen Studien wurde der Anteil der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen zwischen 30-38 % (bis etwa Ende des Jahres 2002) und zwischen 20-23 % (ab dem Jahre 2003) angegeben [10,75–78]. Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Studien war aufgrund unterschiedlich gewählter Altersgruppeneinteilungen, Studienorten, Zeitpunkten und Zeitspannen der Datenerhebungen und Größen der untersuchten Kollektive nicht möglich. Jedoch war ein Trend bezüglich des Anteils von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen mit klimakterischen Beschwerden zu erkennen. So kam es in allen oben betrachteten Studien, im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Veröffentlichung der Erstergebnisse der WHI-Studie, zu einer teilweise signifikanten Abnahme des Anteils der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen mit klimakterischen Beschwerden [10,75–78]. Diese signifikante Abnahme war auch im huK festzustellen. Jedoch war der Anteil von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen im huK, trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit der Studien untereinander, sowohl vor als auch nach Veröffentlichung der WHI Studie deutlich höher als im Vergleich zu den anderen Datenerhebungen. Verschiedene mögliche Ursachen sind daher zu diskutieren. So lagen (siehe oben) den jeweiligen Studien unterschiedliche Designs zugrunde. Innerhalb der vier gynäkologischen Praxen, in denen die Datenerhebung erfolgte, gab es Unterschiede in der Häufigkeit von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen. Dies könnte an der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweiligen Patientinnenkollektive in den einzelnen Praxen gelegen haben. Möglicherweise gab es zudem Unterschiede im Bildungsniveau, im sozioökonomischen Status, in der Altersstruktur, im Anteil an Patientinnen mit Migrationshintergrund sowie in den positiven beziehungsweise negativen Erfahrungen mit der Anwendung von Sexualhormonen in der Patientinnenanamnese [79]. All diese Faktoren könnten die Häufigkeit der Hormonersatztherapie-Anwendung bzw. Nicht-Anwendung im huK beeinflusst haben. Auch waren Unterschiede zwischen dem eher städtischen Bevölkerungscharakter der Hansestadt Rostock und der Kreisstadt Güstrow, welche über ein sehr großes ländliches Einzugsgebiet verfügt, möglich. Die Beantwortung dieser Frage ist aktuell Gegenstand einer ebenfalls durch Prof. Dr. med. habil. V. Briesse betreuten Dissertation. Nicht zu vernachlässigen war sicherlich auch der individuelle Faktor durch die/den jeweiligen betreuenden Gynäkologin/-en. So gab es von ärztlicher Seite vermutlich unterschiedliche Erfahrungen und Therapieregime bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden.

Trotz des vergleichsweise hohen Anteils von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen im huK zeigte sich der welt- und deutschlandweite Trend zu einer signifikanten Abnahme von

Hormonersatztherapie-Anwenderinnen seit Veröffentlichung der ersten WHI-Ergebnisse auch bei den Patientinnen im huK bestätigt.



**Diagramm 19:** Prozentualer Anteil der Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms vor und nach dem Jahr 2002 (Es war im huK eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Hormonersatztherapie vor und nach dem Jahr 2002 zu verzeichnen).

#### 4.6.2 Verordnungshäufigkeit von Hormonersatztherapie in den Jahren 2000, 2004 und 2011

Im Jahr 2000 wurden 86,0 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden mit einer Hormonersatztherapie behandelt, 14 % erhielten keine Hormonersatztherapie. 2004 waren es 73,1 % mit und 26,9 % ohne Hormonersatztherapie im huK. 2011 wurde mit 53,9 % der Mehrzahl der Patientinnen keine Hormonersatztherapie verordnet, 46,1 % erhielten eine Hormonersatztherapie. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander von  $p < 0,05$ .

#### Diskussion

Im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander zeigte sich analog zu 4.6.1 ein deutlicher und signifikanter Rückgang der Anwendungshäufigkeit von Hormonersatztherapiepräparaten.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche [10,75–78]. Weltweit sank der Verkauf von Hormonpräparaten zur Therapie der klimakterischen Beschwerden nach den Erstpublikationen der WHI-Studienergebnissen im Jahr 2002 um mehr als die Hälfte [69]. Ähnliches war auch in Deutschland zu beobachten [72]. So stand z.B. Presomen comp. drag.®, als Marktführer unter den Hormonersatztherapiepräparaten, im Jahr 2000 auf Platz

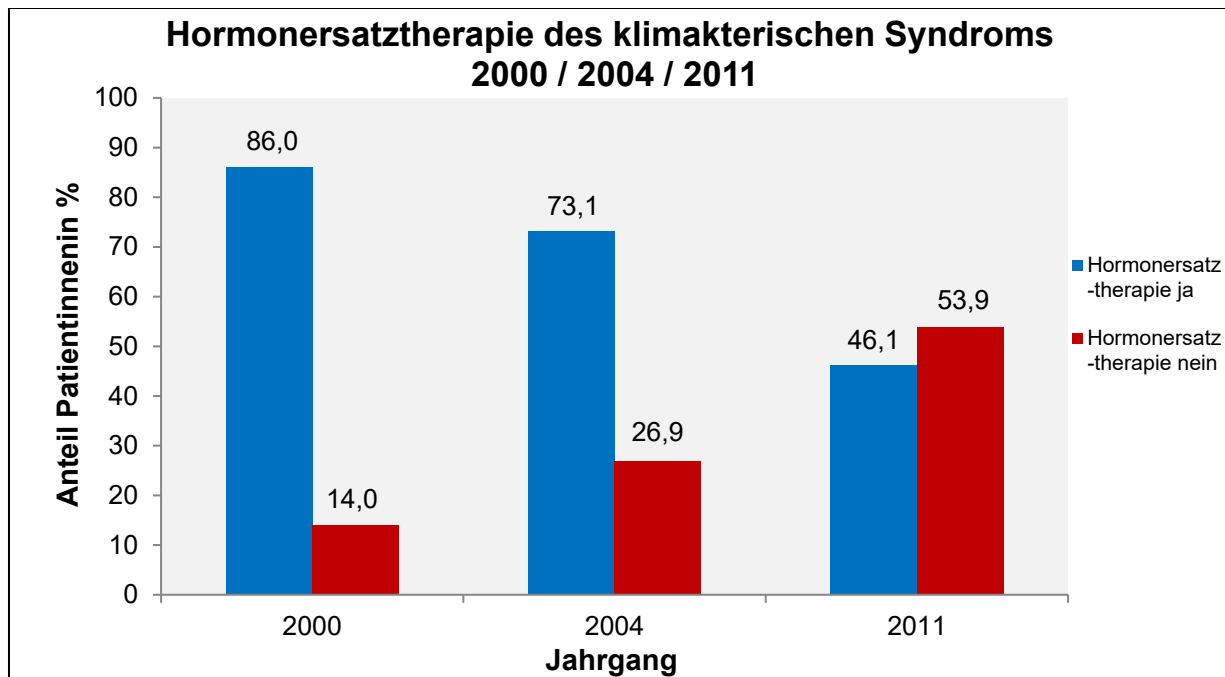
34 der meistverordneten Medikamente in Deutschland. Im Jahr 2004 belegte dieses Medikament hingegen Platz 265 und im Jahr 2011 nur noch Platz 799. Das im Jahr 2011 am häufigsten verordnete Hormonpräparat für Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden war Lafamme® (HRT) auf Platz 362 [11,72,74]. Dies zeigt exemplarisch, wie die Hormonersatztherapieverordnungshäufigkeit in Deutschland seit der Erstveröffentlichung der WHI-Studienergebnisse im Jahre 2002 abgenommen hat.

Die Abnahme des Anteils der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen im huK ist zwischen den Jahren 2004 und 2011 mit 27 % fast doppelt so groß wie zwischen den Jahren 2000 und 2004 (Abnahme um 12,9 %). Dies könnte zum einen an den verschiedenen Zeitspannen (4 vs. 7 Jahre) zwischen den untersuchten Jahren liegen. Zum anderen wurden, aufgrund fortwährender klimakterischer Beschwerden, teilweise die gleichen Patientinnen aus dem Jahr 2000 auch im Jahr 2004 erfasst. Die durchschnittliche Dauer von klimakterischen Beschwerden wird auf circa 10 Jahre geschätzt, teilweise können sie jedoch auch länger bestehen [12,27]. Somit erscheint plausibel, dass ein gewisser Anteil von Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden zweimal (im Jahre 2000 und im Jahr 2004) erfasst wurde. Dieses Phänomen trat im Jahr 2011 nur noch in vereinzelten Fällen auf. Dort wurden vermutlich fast ausschließlich neue Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden erfasst. Man könnte somit von einer „Post-WHI-Generation“ sprechen, welche im Gegensatz zur vorherigen „Generation“ von den differenzierteren Nachauswertungen der WHI-Studie (und anderen Studienergebnissen wie zum Beispiel von der „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“ (HERS), der „Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN“ (E3N) und „The Million Women Study“) profitiert haben könnte.

Ein weiterer zu beobachtender Trend im huK war, dass es im Gegensatz zu den Jahren 2000 und 2004 im Jahr 2011 mehr Hormonersatztherapie-Nichtanwenderinnen als Hormonersatztherapie-Anwenderinnen gab.

Insgesamt betrachtet war der Anteil an Hormonersatztherapie-Anwenderinnen im huK deutlich höher als im welt- und deutschlandweiten Vergleich [10,75–78]. Die möglichen Ursachen dafür wurden bereits unter 4.6.1 diskutiert.





**Diagramm 20:** Prozentualer Anteil der Hormonersatztherapie des klimakterischen Syndroms in den drei betrachteten Jahrgängen (Es war im huK eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgängen zu verzeichnen).

#### 4.6.3 Orale Hormonersatztherapie

Der Anteil der Patientinnen mit Hormonersatztherapie bei denen eine orale Hormonersatztherapie (HRT/ERT) durchgeführt wurde lag im huK insgesamt (über die drei untersuchten Jahre betrachtet) bei 71,7 %. Somit erhielt der Großteil der Patientinnen im huK ihre Hormonersatztherapie in oraler Form. Dabei kam es jedoch bei Betrachtung der einzelnen untersuchten Jahre zueinander zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall dieser Darreichungsform. Im Jahr 2000 bekamen 79,3 % aller Frauen mit Hormonersatztherapie diese als orale Therapie. 2004 waren es 70,4 %. Im Jahre 2011 erhielten 51,8 % der Frauen mit Hormonersatztherapie eine orale Hormonersatztherapie.

#### Diskussion

Im huK war die orale Hormonersatztherapie die mit Abstand häufigste Therapieform. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur [11,72,74]. Analog zu den Ergebnissen von 4.6.1 / 4.6.2 kam es, im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander, zu einer deutlichen und signifikanten Abnahme der Verordnungshäufigkeit oraler Hormontherapeutika (HRT/ERT). Da es sich hierbei um die häufigste Applikationsform handelte, scheint der prozentual gesehene ähnliche Abfall wie bei 4.6.2 nicht verwunderlich. Bei den anderen Applikationsformen von Hormonersatztherapie war kein ähnlich deutlicher Abfall zu beobachten (siehe 4.6.4 – 4.6.6). Trotzdem blieb auch im Jahre 2011 die orale Hormonersatztherapie die am häufigsten angewendete Applikationsform (51,8 % orale

Hormonersatztherapie vs. 48,2 % andere Applikationsformen). Mögliche Ursachen dafür werden im Folgenden diskutiert.

In den letzten circa 15 Jahren konnten, auch dank der WHI-Studie, neue Erkenntnisse bezüglich möglicher Vor- und Nachteile der oralen Hormonersatztherapie bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden gewonnen beziehungsweise bestätigt werden.

#### **Mögliche wesentliche Vorteile der oralen Hormonersatztherapie:**

- Relativ einfache und sichere Applikationsform [80],
- Vasomotorische und psychische Symptome im Rahmen des klimakterischen Syndroms können durch adäquate orale Hormonersatztherapie signifikant gebessert werden [81–84],
- Teilweise signifikante Minderung von Angstzuständen und depressiven Symptomen sowohl durch HRT als auch ERT bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen (sogenanntes „Fenster der erhöhten Vulnerabilität“) [85–91],
- Urogenitale Atrophie sowie weitere Veränderungen des Urogenitaltrakts (vulvovaginale Symptome, Dyspareunie, Kolpitis und Blasenentzündungen) können durch lokale- aber auch eine orale ERT (Cave: ERT nicht als alleinige Dauermedikation geeignet) gebessert werden [92–95],
- Besserung der sexuellen Zufriedenheit bei Frauen im klimakterischen Syndrom auch bei spätem oralen Hormonersatztherapiebeginn [96–100],
- Positive Effekte auf Haut, Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina), Gelenke und Muskeln sowie signifikant verminderte Verschmälerung von Bandscheiben (die mit einem vermindertem Risiko für vertebrale Frakturen einhergehen kann) [101–104],
- Signifikante Reduktion von vertebrealen Frakturen, Schenkelhalsfrakturen und totalem Frakturrisiko um 30-40 % [61],
- Sowohl durch HRT als auch ERT kann das durch Östrogenmangel in der Peri- und frühen Postmenopause bedingte Osteoporoserisiko reduziert werden, daher wird die Hormonersatztherapie von einigen Autoren zur Primärprävention der Osteoporose empfohlen. Diese Indikation wird, wie auch ein Einsatz von Hormonersatztherapie zur kardiovaskulären Primärprävention, kontrovers diskutiert [61–63,105–107],
- Verminderter Anstieg des Körpergewichtes [108,109],
- Senkung des mittleren Blutdruck in den ersten 5 Jahren der Hormonersatztherapie [110],
- Risikoreduzierung für Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 unter oraler Hormonersatztherapie [111,112],
- Hormonersatztherapie kann, wenn in den ersten 10 Jahren nach Einsetzen der Menopause angefangen, kardioprotektive Wirkung haben (sogenanntes „Window of

Opportunity“ bzw. „Timing Hypothese“) [63,113–118], was jedoch in der Fachwelt weiterhin kontrovers diskutiert [105–107],

- Bei übergewichtigen Patientinnen (BMI größer als 25kg/m<sup>2</sup> aber kleiner als 30kg/m<sup>2</sup>) ohne zusätzliche Risikofaktoren kann eine ERT zu einer signifikanten Abnahme des Brustkrebsrisikos (besonders des dukalen Mammakarzinoms) führen [118–120]. Bei Patientinnen mit BMI < 25kg/m<sup>2</sup> ist ein ähnlicher Trend zu erkennen [118–120],
- Hormonersatztherapie kann zu einer Abnahme der Brustkrebsmortalität führen [118,121–125],
- HRT führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für kolorektale Karzinome [126]. Für die ERT konnte kein bisher kein solcher Trend nachgewiesen werden [127],
- Es gibt Hinweise darauf das, wenn eine Hormonersatztherapie perimenopausal bzw. spätestens 5 Jahre nach der Menopause begonnen wird und für mehr als 10 Jahre fortgeführt wird, eine signifikante Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ erreicht werden kann [86,128,129].

#### **Mögliche wesentliche Nachteile der oralen Hormonersatztherapie:**

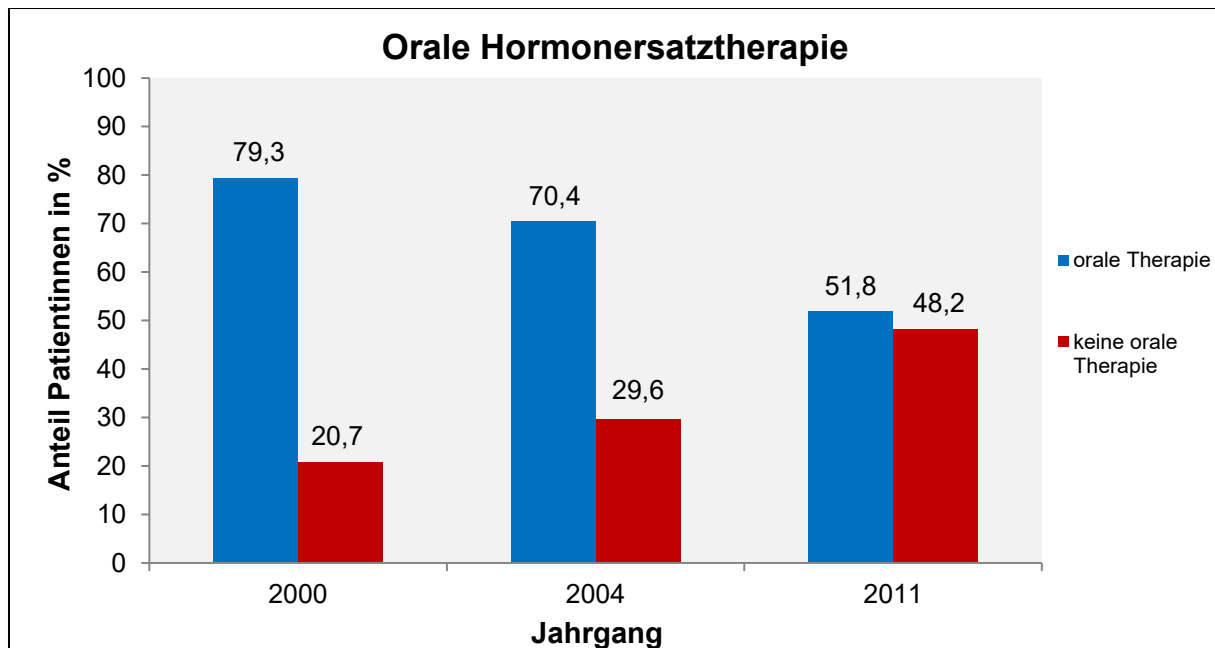
- Nach längerer Applikation (vermutlich > 6 Jahre) kann die HRT zu einer geringen Risikoerhöhung von Mammakarzinomen führen (6). Dabei gelten Östrogene als Tumorpromotoren, nicht als Tumorinduktoren [130],
- Eine langfristige ERT bei Patientinnen mit intaktem Uterus kann das Risiko für die Entstehung einer Endometriumhyperplasie bis hin zu einem Endometriumkarzinom um das 8- bis 9-Fache erhöhen [92–94]. Daher ist bei einer längerfristigen Hormonersatztherapie die Zugabe von Gestagenen (= HRT) über mindestens 12 Tage pro Anwendungsmonat notwendig, worunter kein erhöhtes Risiko zu erwarten ist [131],
- Unter oraler Hormonersatztherapie ist ein Anstieg des relativen Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse um den Faktor 1,5 - 2,5 möglich, wobei dieser im ersten Jahr und zu Beginn der Hormonersatztherapie-Behandlung deutlich höher ist [132–136]. Dabei ist das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse dosisabhängig [132]. Bei positiver Familien- oder Eigenanamnese für venöse thromboembolische Ereignisse kann das Risiko sogar um das 8-fache ansteigen [133,137–139]. Daher ist ein stattgehabtes venöses thromboembolisches Ereignis bzw. ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse als Kontraindikation für eine orale Hormonersatztherapie zu betrachten,

- Eine geringe Risikoerhöhung für ischämische Apoplexe ist, vor allem bei Patientinnen mit bekannter arterieller Hypertonie und/oder längerfristiger und hochdosierter Hormonersatztherapie, möglich [140–143,143],
- Die orale HRT kann, besonders bei Patientinnen deren Menopause länger zurückliegt, das Risiko für eine Cholezystitis, Cholelithiasis und in deren Folge einer Cholezystektomie signifikant erhöhen [54]. Eine Erhöhung der Inzidenz von Karzinomen der Gallenblase ist nicht bekannt [144,145].

	negativer Effekt	positiver Effekt
<b>Wirkungen</b>		
klimakterische Beschwerden		+
Osteoporoseprophylaxe		+
<b>Risiken</b>		
Diagnose Mammakarzinom	+	
Thromboembolische Ereignis	+	
Apoplex	+	
Cholelithiasis	+	
<b>Herz-Kreislauf-Risiko</b>	+	+
	(später Beginn)	(früher Beginn)
Glukosestoffwechsel		+
Adipositas		+
Arterieller Hypertonus		+
Fettstoffwechsel		+
		(LDL+HDL)
Kolonkarzinom		+

Tabelle 3: Übersicht zu den Therapieeffekten der Hormonersatztherapie (nach WHI [63] und [8] S.2)

Somit sollte bei bestimmten Patientinnen eine orale Hormonersatztherapie vermieden werden. Dies betrifft Patientinnen mit erhöhtem Thrombose-, ischämischen Apoplex- und arteriellem Hypertonusrisiko in der Familien- oder Eigenanamnese. Wenn bei diesen Patientinnen aufgrund behandlungsbedürftiger klimakterischer Beschwerden eine Hormonersatztherapie notwendig werden sollte, sollte diese am ehesten transdermal erfolgen. Bei der transdermalen Applikation wird der First-Pass-Effekt bzw. der enterohepatische Kreislauf primär umgangen. Bei der transdermalen Anwendung konnte bisher keine Risikoerhöhung für Patientinnen mit oben genannten „Kontraindikationen“ nachgewiesen werden [54]. Liegen diese Kontraindikationen nicht vor, scheint eine orale Hormonersatztherapie, besonders im zeitlichen und damit therapeutisch sinnvollen „Window of Opportunity“, mit einem hohen Nutzen und einem relativ kleinen Risiko verbunden zu sein [54].



**Diagramm 21:** Prozentualer Anteil der oralen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormonersatztherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit oraler Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgängen zu verzeichnen).

#### 4.6.4 Transdermale Hormonersatztherapie

Trotz fehlender Signifikanz ( $p = 0,375$ ) kam es zu einem geringen prozentualen Anstieg bei der Anwendung der transdermalen Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei untersuchten Jahren. Im Jahr 2000 erhielten 12,7 % der Patientinnen diese Therapieform, 2004 waren es 13,2 % und 2011 waren es 16,1 % der Patientinnen im huK.

#### Diskussion

Bei der transdermalen Applikationsform der Hormonersatztherapie kam es seit der Veröffentlichung der WHI-Studie im huK zu einer nicht signifikanten Zunahme der Anwenderinnen bei klimakterischen Beschwerden. Analog zu 4.6.1 - 4.6.3 und 4.6.5 war die Zunahme zwischen den untersuchten Jahrgängen 2000 und 2011 am größten (siehe Diskussion 4.6.2). Die ermittelte Zunahme der transdermalen Hormonersatztherapie im huK deckt sich mit den Daten der Literatur [146]. Die transdermale Hormonersatztherapie besitzt fast alle unter 4.6.3 aufgeführten Vorteile der oralen Hormonersatztherapie. Im Gegensatz zur oralen wird bei der transdermalen Applikation der First-Pass-Effekt in der Leber bzw. der enterohepatischen Kreislaufs primär umgangen. Dies scheint einige Vorteile gegenüber der oralen Hormonersatztherapie mit sich zu bringen. So war in mehreren Studien bei Patientinnen ohne als auch mit VTE in der Vorgeschichte kein Risikoanstieg für ein VTE bei transdermal applizierter Hormonersatztherapie festzustellen [133,135,137]. Dieser Effekt war dosisunabhängig [132]. Zudem scheint es bei einer niedrig dosierten transdermalen Hormonersatztherapie ( $< 50$  Mikrogramm/Tag) keine Risikoerhöhung für ischämische

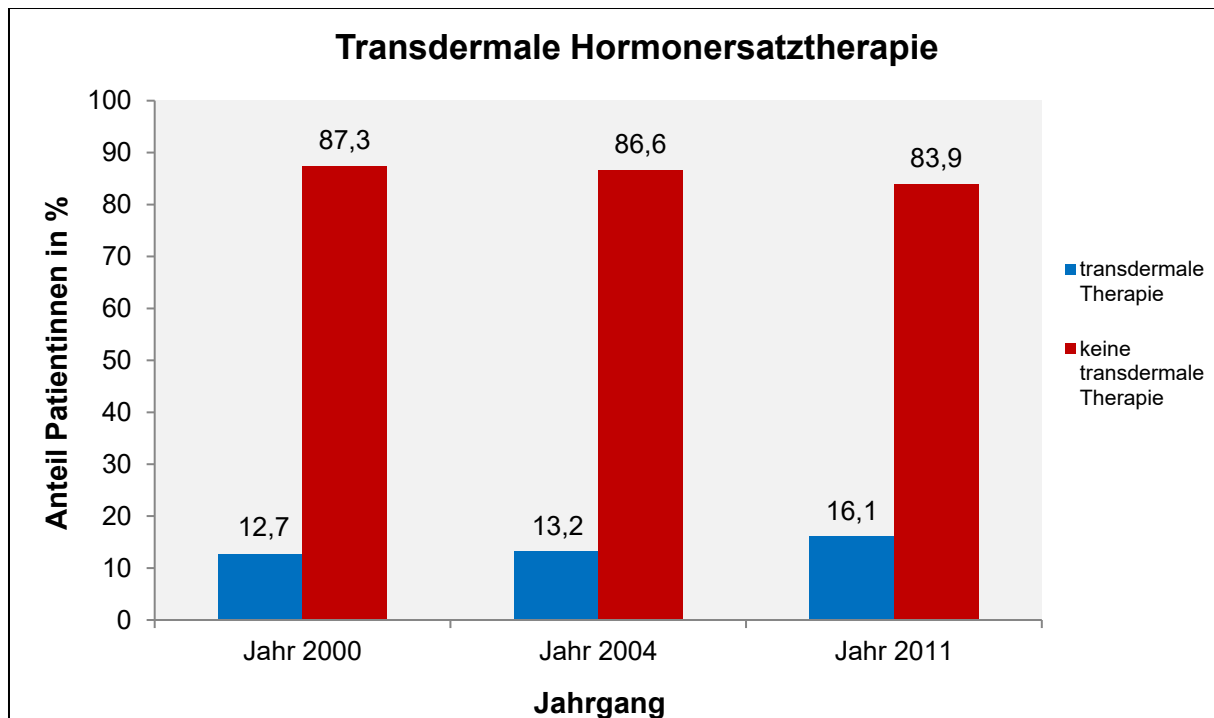
Schlaganfälle zu geben. Bei höher dosierter transdermaler Hormonersatztherapie sowie bei oraler Hormonersatztherapie scheint dies hingegen der Fall zu sein [135,140,143].

Allgemein werden bei der transdermalen Hormonersatztherapie durch Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber und des enterohepatischen Kreislaufs bis zu 40-fach kleinere Estradioldosen im Gegensatz zur oralen Hormonersatztherapie benötigt. Somit gelangen erheblich geringere Hormonmengen in die Leber. Dadurch wird die östrogenabhängige Synthese von Angiotensinogen, Lipoproteinen und Gerinnungsfaktoren nicht übermäßig stimuliert [72].

Weitere mögliche Vorteile der transdermalen Hormonersatztherapie sind eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe (konstanter Wirkspiegel, keine Wirkspitzen) sowie die Einsatzmöglichkeit bei Patientinnen mit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber oder der Gallenblase [80].

Kontraindiziert ist die transdermale Applikation der Hormonersatztherapie bei Allergien gegen den verwendeten Klebstoff sowie bei verschiedenen Hauterkrankungen [27]. Nachteile können zudem durch die Applikationsform an sich entstehen. Wiederholtes Abgehen und Ankleben des Pflasters, starkes Schwitzen sowie unsachgemäßes Anbringen des Pflasters kann zu Resorptionsstörungen führen und den gewünschten Hormonspiegel negativ beeinflussen [27].

Insgesamt scheint die transdermale Hormonersatztherapie nicht nur im huK an Bedeutung zu gewinnen und eine gute Alternative zur oralen Hormonersatztherapie zu sein. Laut einer deutschen Studie bevorzugten 75 % der Gynäkologinnen beziehungsweise Gynäkologen (nach Publikation der WHI-Studie im Jahre 2002) bei sich selbst oder ihren Partnerinnen die transdermale Hormontherapie und nur 0,7 % die orale Hormonersatztherapie zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden [146].



**Diagramm 22:** prozentualer Anteil der transdermalen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormontherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine nicht signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit transdermaler Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgängen zu verzeichnen).

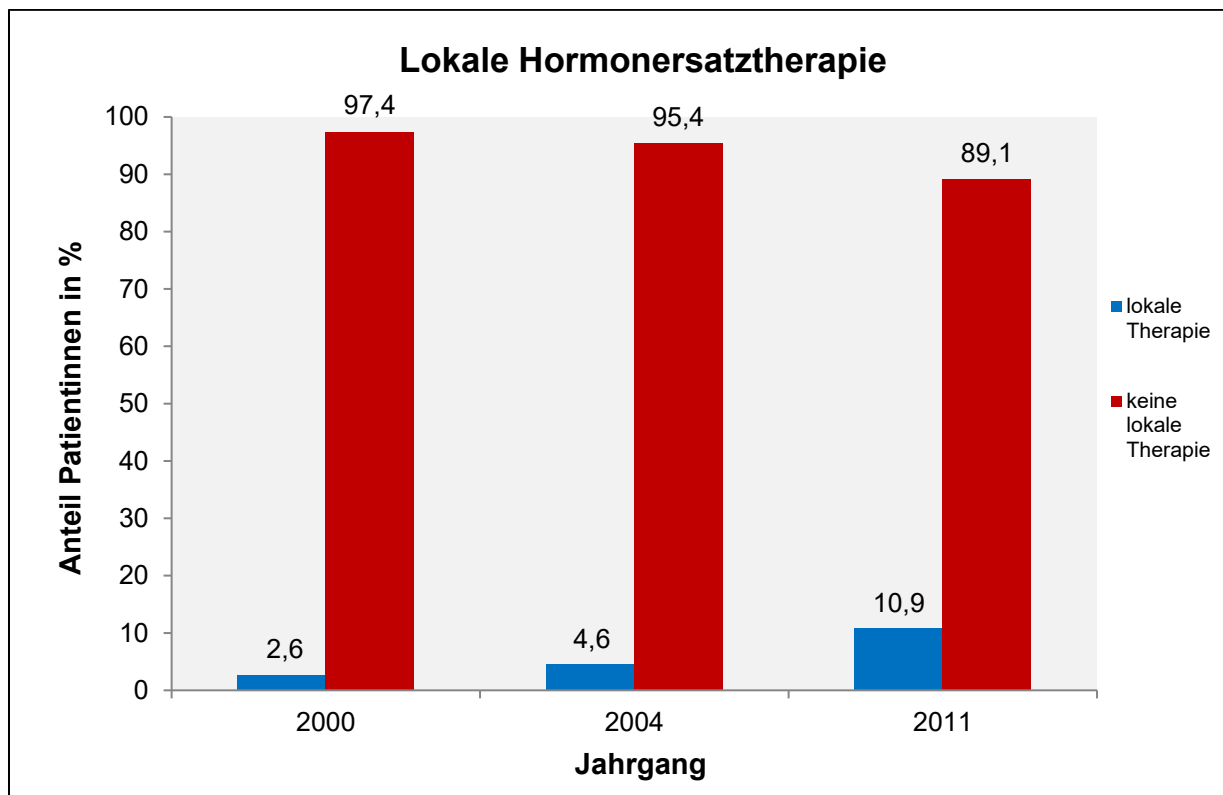
#### 4.6.5 Lokale Hormonersatztherapie

Bei dieser Applikationsform der Hormonersatztherapie kam es zu einer signifikanten Anwendungszunahme im Vergleich zwischen den drei untersuchten Jahren ( $p < 0,05$ ). Im huK wurde die lokale Hormonersatztherapie im Jahr 2000 bei 2,6 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden angewendet, hingegen waren es im Jahr 2004 4,6 % und im Jahr 2011 10,9 %.

#### Diskussion

Im Gegensatz zur oralen Hormonersatztherapie (siehe 4.6.3) hat die Anwendung von lokaler (topischer) Form von Hormonersatztherapie im huK zugenommen. Dieser Trend bestätigte sich in der Literatur [72]. Besonders Patientinnen mit urogenitaler Atrophie sowie weiteren Veränderungen des Urogenitaltrakts (vulvovaginale Symptome, Dyspareunie, Kolpitis und Blasenentzündungen) können von dieser Anwendungsform profitieren [95]. Vermutlich wurde, seit der Publikation der ersten WHI-Studienergebnisse im Jahr 2002, die lokale Hormonapplikation häufiger der oralen Hormongabe (die ebenfalls bei oben genannten Beschwerden angewendet werden kann) vorgezogen. Im Gegensatz zur oralen Hormonersatztherapie wird bei der lokalen Hormonersatztherapie nur bei sehr hoher lokaler Östrogengabe ein hoher Östrogenspiegel im Blut erreicht und damit eine systemische Wirkung erzielt. Diese ist bei der lokalen Gabe primär nicht gewünscht [95]. So wurden wahrscheinlich bei lokalen Beschwerden auch häufiger lokale Therapieregime den

systemischen Therapieregimen vorgezogen um die mögliche Risiken der systemischen Hormonersatztherapie (siehe 4.6.3 / 4.6.4) zu vermeiden [1].



**Diagramm 23:** Prozentualer Anteil der lokalen Hormonersatztherapie an den gesamten Hormontherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit lokaler Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgängen zu verzeichnen).

#### 4.6.6 Andere Hormonersatztherapien

Selten war eine genaue Zuordnung der Hormonersatztherapie zu einer der jeweiligen Applikationsformen im huK nicht möglich. Zudem werden unter diesem Punkt andere Applikationsformen als die bisher unter 4.6.3 – 4.6.5 bereits genannten berücksichtigt. Dies sind zum Beispiel Depotspritzen oder Nasensprays.

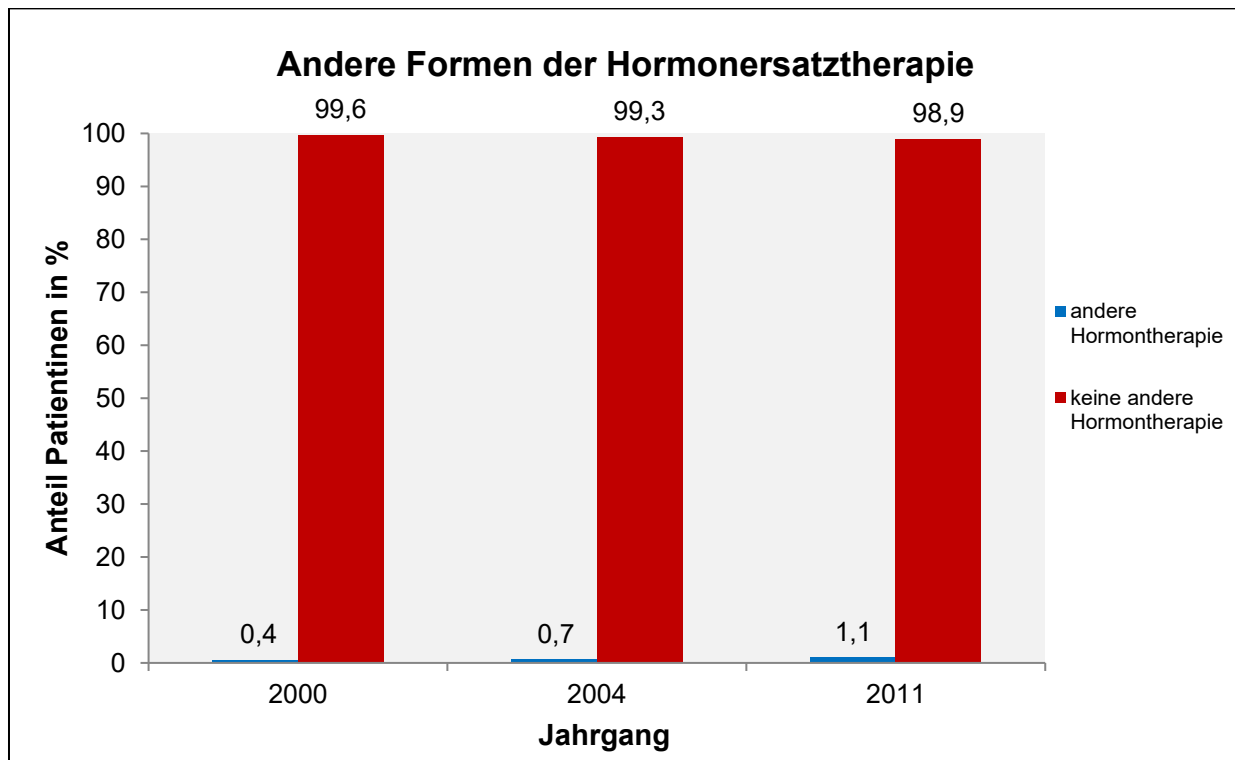
Der Anteil dieser anderen Hormonersatztherapieformen war mit 0,4 % im Jahr 2000, 0,7 % im Jahr 2004 und mit 1,1 % im Jahr 2011 gering. Zwischen den drei untersuchten Jahren bestand kein signifikanter Unterschied in der Anwendungshäufigkeit zueinander ( $p = 0,395$ ).

#### Diskussion

Bei einigen Patientinnen (besonders im Jahrgang 2000), die häufig schon bereits zuvor eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, war aufgrund unvollständiger Dokumentation keine Zuordnung zu einer spezifischen Applikationsform möglich. Des Weiteren wurden hier andere Applikationsformen von Hormonersatztherapie wie Depotspritzen oder Nasensprays erfasst. Bei beiden Formen wird, wie auch bei der transdermalen und lokalen Applikation von



Hormonersatztherapie, primär der First-Pass-Effekt bzw. der enterohepatischen Kreislaufs umgangen, was die damit verbundenen Vorteile mit sich bringt (siehe Diskussion 4.6.4 / 4.6.5) [27]. Bei Kontraindikation für eine orale oder transdermale Hormonersatztherapie sind beide Möglichkeiten geeignete Alternativen. Ein weiterer Vorteil der nasalen Applikation ist die einfache und schnelle Handhabbarkeit. Bei der intramuskulären Applikation ist, nach entsprechender Aufklärung und Anleitung durch die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt, die nur 2-3 Mal pro Monat durchzuführende eigenständige Applikation als Vorteil zu werten. Nachteile können bei der nasalen Applikation allergische Reaktionen oder in seltenen Fällen Reizungen der Nasenschleimhäute sein. Bei der Anwendung von intramuskulären Depot-Spritzen-Anwendung können hohe Estradiolspiegel, langsame Blutspiegelabfälle, erhöhte induzierte Prolaktinspiegel sowie in seltenen Fällen Spritzenabszesse nachteilig sein [27].



**Diagramm 24:** Prozentualer Anteil von anderen Hormonersatztherapieformen an den gesamten Hormontherapieformen bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine nicht signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit einer anderen Form der Hormonersatztherapie im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgänge zu verzeichnen).

#### 4.7 Pflanzliche Therapie des klimakterischen Syndroms

Bei der pflanzlichen Therapie der Beschwerden des klimakterischen Syndroms (mit Phytoöstrogenen oder Cimicifuga racemosa) ist es im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander zu einer signifikanten Zunahme der Anwendung gekommen ( $p < 0,00$ ). So wurde im Jahr 2000 bei 2,1 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine pflanzliche Therapie durchgeführt. Im Jahr 2004 waren es 7,9 % und im Jahre 2011 kam es zu einer weiteren Zunahme auf 27,7 %.

## Diskussion

Pflanzliche (in diesem Falle vor allem phytoöstrogenreiche) Nahrung wird seit jeher von der Menschheit in unterschiedlichem Ausmaß konsumiert. Die Beobachtung, dass in Regionen mit erhöhter Phytoöstrogenaufnahme in der Nahrung einige hormonabhängige Erkrankungen seltener auftreten, führte in der Medizin zu einem gesteigerten Interesse. Das Augenmerk liegt dabei auf östrogenwirksamen Stoffen wie Lignanen, Dihydroxychalconen und Coumestanen, besonders jedoch auf den aus Soja und Rotklee gewonnenen Isoflavonen (Formononetin, Biochanin A, Daidzein et cetera) [147]. Isoflavone sind Diphenole, die strukturell dem Hauptestrogen des Menschen, dem 17 $\beta$ -Estradiol, ähnlich sind. Somit ist eine Bindung an den Östrogenrezeptoren des Menschen möglich, dieses jedoch mit deutlich geringerer Affinität als Estradiol. Somit entstand die Idee, Isoflavone als Alternative zur Hormonersatztherapie für Frauen mit klimakterischen Beschwerden einzusetzen [148]. Bei *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerzenextrakte), welches ebenfalls zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden verwendet wird, handelt es sich hingegen um einen selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) [149].

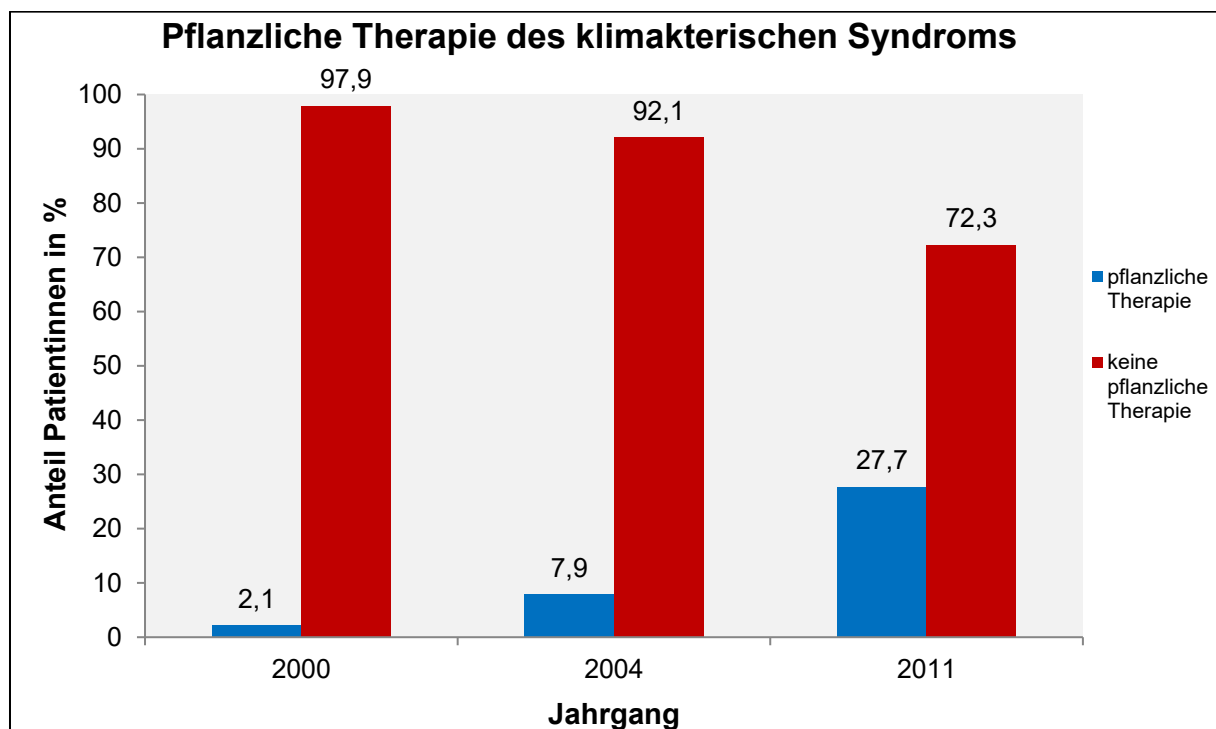
Die im huK gewonnen Daten zeigen, im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander, einen signifikanten Anstieg der Verordnung von pflanzlichen Präparaten wie Phytoöstrogene oder *Cimicifuga racemosa*. Vergleichbare Studien lagen hierfür, insbesondere für Deutschland, leider nicht vor. Insgesamt war die Daten- und Studienlage bezüglich der pflanzlichen Therapie des klimakterischen Syndroms unzureichend und teilweise widersprüchlich. Phytoöstrogene scheinen auf milde klimakterische Beschwerden eine abschwächende Wirkung zu haben. Ob diese Therapieform dem Placeboeffekt unterliegt oder nicht, scheint bisher nicht abschließend geklärt [150–152]. Die meist in Nahrungsergänzungsmitteln befindlichen Dosen an Phytoöstrogenen unterliegen zudem häufig starken Schwankungen, was eine suffiziente Therapie erschweren kann.

In Bezug auf *Cimicifuga racemosa* war die Datenlage ebenfalls unsicher. So wurde zum einen von einer möglichen Wirksamkeit bei leichten bis mittelschweren Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo-Präparaten berichtet, zum anderen von einer fehlenden Evidenz bei schweren vasomotorischen Symptomen [150,151,153,154]. Auch eine Auswertung der "Cochrane database" mit insgesamt 16 Studien (welche bei peri- oder postmenopausalen Frauen die Wirkung einer oral aufgenommenen Monopräparation mit *Cimicifuga racemosa* im Vergleich zu einem Placebo oder einer aktiven Medikation untersuchten) ergab, dass aktuell eine uneinheitliche Datenlage bezüglich des Nutzens von *Cimicifuga racemosa* besteht und weitere Studien empfehlenswert seien [155].

In einer deutschen Studie aus dem Jahre 2014 gaben circa 18 Prozent der befragten Patientinnen an, gegen klimakterische Beschwerden *Cimicifuga racemosa* oder

Phytoöstrogene alleine oder in Kombination mit anderen Therapeutika (wie zum Beispiel aus dem Bereich der traditioneller chinesischer Medizin aber auch Hormonersatztherapie) eingenommen zu haben [156]. Dabei wurden diese beiden, im Vergleich zu den anderen Auswahlmöglichkeiten des Fragebogens, als am wenigsten effektiv in Bezug auf ihre Wirksamkeit gegen klimakterische Beschwerden angegeben [156].

Somit scheint aktuell keine sichere Empfehlung bezüglich der Verordnung von Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa* möglich zu sein. Jedoch könnte bei milden oder mittelschweren klimakterischen Beschwerden sowie einem „zufriedenstellendem“ individuellen Ansprechen der Beschwerden der Patientinnen auf einen Therapieversuch mit Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa*, eine Behandlung mit diesen Therapeutika zwischen Patientin und behandelnder/m Gynäkologin/en diskutiert werden. Zudem könnte die signifikante Zunahme der Verordnungshäufigkeit von Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa* über die drei betrachteten Jahrgänge für diese Therapieoption sprechen.



**Diagramm 25:** Prozentualer Anteil der pflanzlichen Therapie bei Patientinnen mit klimakterischem Syndrom (Es war im huK eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der Patientinnen mit pflanzlicher Therapie des klimakterischen Syndroms im Vergleich zwischen den drei betrachteten Jahrgänge zu verzeichnen).

## 5. Zusammenfassende Diskussion der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Auswirkungen die Veröffentlichung der Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahre 2002 auf das Anwendungsverhalten von Hormonersatztherapien bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in Mecklenburg-Vorpommern am Beispiel von Daten aus Praxen von vier niedergelassenen Gynäkologinnen/en hatte [1]. Dabei kam es insgesamt zu einer signifikanten Abnahme der Anwendungshäufigkeit von Hormonersatztherapie ( $p < 0,05$ ). Vor Veröffentlichung der WHI-Studie im Jahre 2002 lag der Anteil von Patientinnen mit Hormonersatztherapie im huK bei rund 86 %, ab 2003 bei durchschnittlich nur noch 59,3 %. Im Vergleich der drei untersuchten Jahre des huK bestätigte sich dieser Abnahme der Hormontherapieanwendung (2000: 86 % vs. 2004: 73,1 % vs. 2011: 46,1 %). Vor allen Dingen kam es im huK zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,05$ ) der oralen Applikation der Hormonersatztherapie (2000: 79,3 % vs. 2004: 70,4 % vs. 2011: 51,8 %), welche sowohl vor als auch nach Veröffentlichung der WHI-Studie die am häufigsten angewandte Applikationsform war. Hingegen kam es bei der zweithäufigsten Applikationsform, der transdermalen Hormonersatztherapie, zu einer nicht signifikanten Zunahme (2000: 12,7 % vs. 2004: 13,2 % vs. 2011: 16,1 %, mit  $p = 0,375$ ) und bei der lokalen (topischen) Anwendung der Hormonersatztherapie zu einer signifikanten Zunahme (2000: 2,6 % vs. 2004: 4,6 % vs. 2011: 10,9 %, mit  $p < 0,05$ ) im Vergleich der drei untersuchten Jahre des huK zueinander. Die im huK festgestellten Abnahme der Anwendungshäufigkeiten von Hormonersatztherapie im Allgemeinen deckt sich mit den Daten der Literatur und anderen Studien (siehe auch Diagramm 18, Seite 39) [1,70–72]. Jedoch fiel der Anteil der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen mit klimakterischem Syndrom im huK mit den ermittelten 86 % (bis 31.12.2002) und 59,3 % (ab 1.1.2003 bis 31.12.2011) höher aus als zu erwarten war. In anderen Studien lag der Anteil der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen aufgrund von klimakterischen Beschwerden zwischen 30–38 % (bis etwa Ende des Jahres 2002) und zwischen 20–23 % (ab dem Jahre 2003) [10,75–78]. Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Studien und dem huK war aufgrund unterschiedlich gewählter Altersgruppeneinteilungen, Studienorten, Zeitpunkten und Zeitspannen der Datenerhebungen sowie differenten Größen der untersuchten Kollektive nicht möglich. Jedoch war es, analog zu den Ergebnissen im huK, in allen betrachteten Studien, im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Veröffentlichung der Erstergebnisse der WHI-Studie, zu einer teilweise signifikanten Abnahme des Anteils der Hormonersatztherapie-Anwenderinnen mit klimakterischen Beschwerden gekommen [10,75–78]. Bezüglich der Unterschiede im Patientinnenanteil mit Hormontherapieanwendung bei klimakterischen Beschwerden zwischen dem huK und den vorliegenden Studien, sind neben der fehlenden direkten

Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zueinander weitere Gründe zu diskutieren. So gab es auch innerhalb der vier gynäkologischen Praxen, in denen die Datenerhebung erfolgte, Unterschiede in der Häufigkeit von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen. Dies könnte an der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweiligen Patientinnenkollektive in den einzelnen Praxen gelegen haben. Möglicherweise gab es zudem Unterschiede im Bildungsniveau, im sozioökonomischen Status, in der Altersstruktur, im Anteil an Patientinnen mit Migrationshintergrund sowie in den positiven beziehungsweise negativen Erfahrungen mit der Anwendung von Sexualhormonen in der Patientinnenanamnese [79]. All diese Faktoren könnten die Häufigkeit der Hormonersatztherapie-Anwendung beziehungsweise Nicht-Anwendung im huK beeinflusst haben. Auch waren Unterschiede zwischen dem eher städtischen Bevölkerungscharakters der Hansestadt Rostock und der Kreisstadt Güstrow, welche über ein sehr großes ländliches Einzugsgebiet verfügt, möglich. Nicht zu vernachlässigen war sicherlich auch der individuelle Faktor durch die/den jeweiligen betreuenden Gynäkologin/-en. So gab es von ärztlicher Seite vermutlich unterschiedliche Erfahrungen und Therapieregime bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden. Des Weiteren sind die in Kapitel 3 (Material und Methoden) genannten Einschränkungen bezüglich der hier erhobenen Daten als möglicher beeinflussender Faktor nicht zu vernachlässigen.

Insgesamt zeigte sich jedoch, trotz des vergleichsweise hohen Anteils von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen im huK, der welt- und deutschlandweite Trend zu einer signifikanten Abnahme von Hormonersatztherapie-Anwenderinnen seit Veröffentlichung der ersten WHI-Ergebnisse auch bei den Patientinnen im huK bestätigt.

Bei der pflanzlichen Therapie der Beschwerden des klimakterischen Syndroms mit Phytoöstrogene oder *Cimicifuga racemosa* zeigte sich hingegen im huK eine signifikante Zunahme im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander (2000: 2,1 % vs. 2004: 7,9 % vs. 2011: 27,7 %, mit  $p < 0,00$ ). Vergleichbare Studien lagen hierfür, insbesondere für Deutschland, leider nicht vor. Insgesamt war die Daten- und Studienlage bezüglich der Wirksamkeit sowie möglicher Anwendungsrisiken der pflanzlichen Therapie des klimakterischen Syndroms nicht ausreichend und teilweise widersprüchlich. Phytoöstrogene scheinen auf milde klimakterische Beschwerden eine abschwächende Wirkung zu haben. Ob diese Therapieform dem Placeboeffekt unterliegt oder nicht, scheint bisher nicht abschließend geklärt [150–152]. Die meist in Nahrungsergänzungsmitteln befindlichen Dosen an Phytoöstrogenen unterliegen zudem häufig starken Schwankungen, was eine suffiziente Therapie erschweren kann. In Bezug auf *Cimicifuga racemosa* war die Datenlage ebenfalls unsicher. So wurde zum einem von einer möglichen Wirksamkeit bei leichten bis

mittelschweren Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo-Präparaten berichtet, zum anderen von einer fehlenden Evidenz bei schweren vasomotorischen Symptomen [150,151,153,154]. Aktuell scheint somit keine sichere Empfehlung bezüglich der Verordnung von Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa* möglich zu sein. So wird die pflanzliche Therapie des klimakterischen Syndroms in den aktuellen S3-Leitlinien zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause generell nicht zur Behandlung der klimakterischen Beschwerden empfohlen [64]. Laut den S3-Leitlinien und den Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause könnten, bei leichten klimakterischen Beschwerden und vor allem bestehenden Kontraindikationen für eine Hormonersatztherapie, jedoch auch pflanzliche Therapien als Alternative in Erwägung gezogen werden, da diese im Einzelfall einen positiven Effekt auf klimakterische Beschwerden haben können [64,157]. Für eine positive Wirksamkeit könnte hierbei die im huK ermittelte signifikante Zunahme der Anwendungshäufigkeit von Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa* zur Behandlung der klimakterischen Beschwerden sprechen. Für die Praxis könnte somit, bei milden oder mittelschweren klimakterischen Beschwerden und einem „zufriedenstellendem“ individuellen Ansprechen der Beschwerden der Patientinnen auf einen Therapieversuch mit Phytoöstrogenen oder *Cimicifuga racemosa*, eine dauerhafte Behandlung mit diesen Therapeutika zwischen Patientin und behandelnder/m Gynäkologin/en diskutiert werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Auswirkungen die Veröffentlichung der Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahre 2002 auf das Anwendungsverhalten von Hormonersatztherapien bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in Mecklenburg-Vorpommern hatte [1] .

Dafür wurden Patientendaten von 2086 Patientinnen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren für die Jahre 2000/2004/2011 in den Praxen von vier niedergelassenen Gynäkologen, zwei in der Hansestadt Rostock und zwei in der Kreisstadt Güstrow, gesammelt.

Folgende Daten konnten dabei erhoben werden:

- Allgemeine Daten der Patientinnen wie Alter, Wohnort, Größe und Gewicht,
- Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Menarche und der Menopause,
- Anteil an hysterektomierten Patientinnen (+/- Adnektomie),
- Häufige Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, thromboembolische Ereignisse, Depressionen, Osteoporose, Nikotinkonsum,
- Maligne Erkrankungen (gynäkologischer und nicht-gynäkologischer Art),
- Sowie die Therapie bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden.

Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst.

1. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der Anwendungshäufigkeit von Hormonersatztherapie ( $p < 0,05$ ). Vor Veröffentlichung der WHI - Studie im Jahre 2002 lag der Anteil von Patientinnen mit Hormonersatztherapie bei rund 86 %, ab 2003 bei durchschnittlich nur noch 59,3 %.
2. Diese signifikante Abnahme der Hormonersatztherapieanwendung ( $p < 0,05$ ) bestätigte sich ebenfalls im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander (2000: 86 % vs. 2004: 73,1 % vs. 2011: 46,1 %).
3. Im Jahr 2011 erhielten mehr als die Hälfte der Patientinnen keine Hormonersatztherapie (53,9 % keine Hormonersatztherapie vs. 46,1 % mit Hormonersatztherapie).
4. Die Anwendungshäufigkeit der orale Hormonersatztherapie im huK nahm signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Dennoch blieb sie die häufigste Applikationsform der Hormonersatztherapie in allen drei untersuchten Jahren (2000: 79,3 % vs. 2004: 70,4 % vs. 2011: 51,8 %).

5. Bei der zweithäufigsten Applikationsform, der transdermale Hormonersatztherapie, kam es mit  $p = 0,375$  zu keiner signifikanten Veränderung der Anwendungshäufigkeit (2000: 12,7 % vs. 2004: 13,2 % vs. 2011: 16,1 %).
6. Die pflanzlichen Therapie der Beschwerden des klimakterischen Syndroms (mit Phytoöstrogene oder *Cimicifuga racemosa*) nahm mit  $p < 0,00$  signifikant zu (2000: 2,1 % vs. 2004: 7,9 % vs. 2011: 27,7 %).
7. Die lokale (topische) Anwendung von Hormonersatztherapie nahm im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander (2000: 2,6% vs. 2004: 4,6 % vs. 2011: 10,9 %) signifikant zu ( $p < 0,05$ ).
8. Im untersuchten Kollektiv waren die Patientinnen laut Body-Mass-Index (BMI)-Berechnung im Durchschnitt übergewichtig (1. BMI-Zeitpunkt: 27,08 kg/m<sup>2</sup>, 2. BMI-Zeitpunkt: 28,43 kg/m<sup>2</sup>). Zum Zeitpunkt der 3. BMI-Bestimmung waren die Patientinnen sogar durchschnittlich adipös (3. BMI-Zeitpunkt: 30,6 kg/m<sup>2</sup>).
9. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme ( $p < 0,05$ ) des Anteils der rauchenden Patientinnen im Vergleich der drei untersuchten Jahre zueinander (2000: 17,5 % vs. 2004: 23,9 % vs. 2011: 28,7 %).
10. Der Anteil an hysterektomierten Patientinnen nahm signifikant ( $p = 0,013$ ) ab (2000: 27,1 % vs. 2004: 26,4 % vs. 2011: 20,7 %).
11. Ein arterieller Hypertonus lag bei durchschnittlich 35,9 % der Patientinnen vor. Es gab dabei keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,84$ ) zwischen den drei untersuchten Jahren (2000: 36,8 % vs. 2004: 38,1 % vs. 2011: 32,3 %).
12. Bei durchschnittlich 13,4 % der Patientinnen im huK wurde jemals eine Depression diagnostiziert. Es gab dabei keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,316$ ) zwischen den drei untersuchten Jahren (2000: 14,3 % vs. 2004: 14,2 % vs. 2011: 11,8 %).
13. Das Mammakarzinom war mit 56,2 % die häufigste gynäkologische Tumorerkrankung als auch mit 36,42 % die häufigste Tumorerkrankung überhaupt bei den Patientinnen im hier untersuchten Kollektiv.

Zusammenfassend konnte mithilfe der hier ermittelten Daten ein signifikanter Rückgang der Anwendung der Hormonersatztherapie bei klimakterischen Beschwerden in Mecklenburg Vorpommern am Beispiel der vier untersuchten gynäkologischen Praxen festgestellt werden. Somit konnte belegt werden, dass in Mecklenburg Vorpommern die aktuellsten



wissenschaftlichen medizinischen Erkenntnisse umgesetzt werden. Dieser Nachweis gelang entscheidender Weise dort, wo die Therapie der klimakterischen Beschwerden routinemäßig stattfindet, nämlich an der medizinischen Versorgungsbasis die hier exemplarisch von den Praxen der niedergelassenen Gynäkologinnen/en gebildet wird. Somit hat die vorliegende Arbeit mit ihren Ergebnissen den Charakter einer Versorgungsforschungsarbeit. Die gewonnenen Daten bilden ein regionales als auch lokales Spiegelbild der medizinischen Versorgung in Deutschland, insbesondere aber für Mecklenburg Vorpommern ab.

Interessanterweise mahnten zuletzt im März 2016 im New England Journal of Medicine die Verfasser der WHI-Studie selbst eine fehlerhafte Interpretation der initialen Ergebnisse der WHI-Studie an [158]. Aufgrund des daraus resultierenden massiven Rückgangs der Hormontherapieanwendung hätten etwa 20 % der vom klimakterischen Syndrom betroffenen Frauen (in der vierten und fünften Lebensdekade) unnötig leiden müssen. Des Weiteren sei durch die Fehlinterpretation eine ganze Generation von jungen Ärztinnen/Ärzten nicht mehr ausreichend über die Therapieoption der Hormonersatztherapie in ihrer Ausbildung informiert und geschult worden.

Einschränkend muss für die hier vorliegende Arbeit erwähnt werden, dass besonders bei den nicht-gynäkologischen Diagnosen und den operativen Eingriffen nicht von einer vollständigen Erfassung in den Patientenakten ausgegangen werden kann. Auch war eine genaue zeitliche Zuordnung der diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen bei den Patientinnen nicht immer möglich. Grund ist, dass die Datenerfassung/-verarbeitung sowie -speicherung in niedergelassenen Praxen meistens nicht in einer derart standardisierten Art und Weise erfolgt, wie dies in Kliniken oder Gesundheitsbehörden der Fall ist. Dazu fehlt es naturgemäß in den meisten Praxen am entsprechenden Verwaltungsapparat und -mechanismen. Zudem ist eine solche umfangreiche Datenerfassung und -bearbeitung auch nicht als primäre Aufgabe von niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten anzusehen.

Aufgrund des rein retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Arbeit war eine Ermittlung, ob bestimmte Erkrankungen (wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder das Mammakarzinom) bei den Patientinnen im hier untersuchten Kollektiv in ihrer Häufigkeit zu- oder abnahmen, nicht möglich.

## 7. Thesen

1. In Mecklenburg-Vorpommern werden aktuelle Medizinstandards leitliniengerecht umgesetzt.
2. Die Gruppe der peri- und postmenopausalen Patientinnen besitzt in der Gesundheitsversorgung einen hohen Stellenwert.
3. Patientinnen mit niedrigem sozioökonomischen Status scheinen öfter Hormonersatztherapieverfahren in Anspruch zu nehmen als Patientinnen mit einem höheren sozioökonomischen Status. Diese Beobachtung resultiert aus der Tatsache, dass in Mecklenburg-Vorpommern der sozioökonomische Status im Vergleich zu anderen Bundesländern niedriger war und im hier untersuchten Kollektiv mehr Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine Hormonersatztherapie nutzten als im Vergleich zu anderen Studienergebnissen.
4. Die Hormonersatztherapie bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden wird aktuell insgesamt seltener als früher und eher bei starken klimakterischen Beschwerden beziehungsweise erhöhtem Leidensdruck eingesetzt. So erhielten im untersuchten Kollektiv im Jahr 2000 86% der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine Form der Hormonersatztherapie, wohingegen dies im Jahr 2011 nur noch bei 46,1 % der Patientinnen der Fall war.
5. Als Alternative zu systemischen Hormonersatztherapieverfahren werden vermehrt Phytoöstrogene, *Cimicifuga racemosa* oder lokale (vaginale) Hormonersatztherapien verwendet. Im Jahr 2000 erhielten im hier untersuchten Kollektiv lediglich 2,1 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine pflanzliche Therapie. Im Jahr 2004 waren es bereits 7,9 % und im Jahre 2011 erhielten 27,7 % der Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine pflanzliche Therapie.
6. Nikotinkonsum, Übergewichtigkeit und niedriger sozioökonomischer Status sind entscheidende gesundheitsbezogene Risikofaktoren. In Mecklenburg-Vorpommern ist ein nicht unwesentlicher Anteil der Patientinnen davon betroffen. Somit sollte deren Verringerung von großem medizinischen und gesundheitswirtschaftlichen Interesse sein.
7. Hysterektomien werden in Mecklenburg-Vorpommern häufiger durchgeführt als in anderen deutschen Bundesländern (laut Analyse der „Diagnosis Related Groups“ -

Statistik für Hysterektomien in den Jahre 2005 - 2006 in Deutschland wurden in Mecklenburg-Vorpommern 435,5 Hysterektomien pro 100.000 Einwohnerinnen durchgeführt)[28]. Jedoch ist ein signifikanter Trend ( $p = 0,013$ ) zur Abnahme der Häufigkeit von Hysterektomien im hier untersuchten Kollektiv erkennbar (2000: 27,1 % hysterektomierte Patientinnen, 2004: 26,4 % hysterektomierte Patientinnen und 2011: 20,7 % hysterektomierte Patientinnen).

8. Mit steigendem Lebensalter nimmt das Körpergewicht der Patientinnen zu.
9. Die aktuell in Bearbeitung befindliche S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (geplante Fertigstellung der Überarbeitung Dezember 2016) aus dem Jahre 2009 empfiehlt zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden, unter Indikationsprüfung und jeweiliger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung, den Einsatz einer Hormonersatztherapie.
10. Laut S3-Leitlinien und den Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause sollte eine Hormonersatztherapie dabei individuell an die Patientin angepasst und so niedrig dosiert wie möglich und nur so lange wie nötig erfolgen. Eine Indikationsprüfung der Hormonersatztherapie sollte dabei mindestens einmal jährlich vorgenommen werden und das Absetzen der Hormontherapie idealerweise ausschleichend erfolgen.
11. Phytoöstrogene und andere pflanzliche Therapien stellen eine denkbare Alternative zur Behandlung vor allem leichter klimakterischer Beschwerden und bei bestehenden Kontraindikationen für eine Hormonersatztherapie dar, wobei deren Wirksamkeit aktuell nicht abschließend wissenschaftlich belegt ist.
12. Zusammenfassend ist die ärztliche Aufklärung und Beratung bezüglich der individuellen, an den Leidensdruck und das persönliche Risikoprofil angepassten, optimalen Therapie der klimakterischen Beschwerden eine der Hauptaufgaben der/des betreuenden Gynäkologin/en. So sollten besonders bei Patientinnen mit mittleren bis schweren klimakterischen Beschwerden die Indikation zu einer Form der Hormonersatztherapie ausführlich mit den Patientinnen besprochen und geprüft werden. Bei Patientinnen mit leichten klimakterischen Beschwerden könnte auch ein Therapieversuch mit pflanzlichen Präparaten zwischen Patientin und Gynäkologin/en diskutiert werden.

## 8. Literatur

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–333.
2. Göretzlehner G. Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. 5<sup>th</sup> ed. Berlin, New York: De Gruyter; 2007.
3. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer; 2005.
4. Birkhäuser M, Bodmer-Hindermann C. Aktuelle Aspekte der Menopause: Wichtige Fragen und Antworten. 1<sup>st</sup> ed. UNI-MED SCIENCE. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.; 2003.
5. Keck C, Hadji P. Menopause und Hormonersatz: Diagnostik und Therapie in der Praxis. 1<sup>st</sup> ed. UNI-MED SCIENCE. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.; 2003.
6. Birkhauser M, Braendle M, Brechwaldt M, Keller PJ, Kiesel L, Kuhl H. 27. Arbeitstreffen des "Züricher Gesprächskreises" Oktober 2001: Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. Der Frauenarzt 2002;43:129–136.
7. Statistisches Bundesamt. Allgemeine Sterbetafel - Methodische Erläuterungen und Ergebnisse 2010/2012; 2015.  
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/SterbetafelnAllgemeinErlaeuterung.html>.
8. Buhling KJ. Hormonersatztherapie 2013: ein Update. Menopause und Contraception 2013.
9. Wenderlein JM. Hormon Fyler mit wenig Nutzen. Der Frauenarzt 2003;2003:381–384.
10. Heinemann L, Heinemann K, Möhner S, Assmann A, Lewis M, Garbe E, Teichmann AT. Trend der HRT Nutzung in Deutschland 1980-1999. Ergebnisse der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit 2002. <http://www.deutsche-frauen-kohortenstudie.info/publikationen.html>.
11. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2001: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2001.
12. Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O (eds). Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. S. 516. 5<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer Berlin; 2014.
13. Mueck AO, Teichmann AT. Brustkrebs - welchen Einfluss haben Hormone: Referat anlässlich der Pressekonferenz des BVF am 19. Juni 2002 zur HRT. Der Frauenarzt 2002;43:1208–1215.
14. "Machen Hormonpillen (Östrogene) krank?". Axel-Springer-Verlag. Bildzeitung; vom 13.7.2002:1.
15. Zylka-Menhorn V. Hormontherapie: Nachschlag: Wie eine Gedenkveranstaltung zur Contergan-Affäre dazu führte, dass die Diskussion um die Hormontherapie im Klimakterium erneut angeheizt wird. Deutsches Ärzteblatt 2003;100:2992–2993.
16. Ausschnitt aus der Erklärung des Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen, anlässlich der Pressekonferenz zum Erscheinen der Therapieempfehlung der „Hormonersatztherapie im Klimakterium“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft am 23.09.2003 in Berlin.
17. Wenderlein JM. Hormonsubstitution ab der Menopause reduziert Gesamt-Mortalität. gyne 2014;10 / 2014:14–21.
18. Mensink G B M, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener

- in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:786–794.
19. WHO Global InfoBase Team. The SuRF report 2: Surveillance of chronic disease risk factors : country-level data and comparable estimates. Geneva: WHO; 2005.
  20. Statistisches Jahrbuch Deutschland 2014. S. 373. 1<sup>st</sup> ed. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014.
  21. Lampert T, von der Lippe, E, Müters S. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). S. 4. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:802–808.
  22. Lampert T, Kroll LE. Armut und Gesundheit: Hrsg. Robert Koch Institut Berlin. GBE kompakt 5/2010:5.
  23. Kahl H, Schaffrath Rosario A, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2007;50:677–685.
  24. Danker-Hopfe H. Die säkulare Veränderung des Menarchealters in Europa: Mit 39 Tabellen im Text. Texas, Univ., Diss.Austin, 1986. Stuttgart: Schweizerbart; 1986.
  25. Ostersehl D, Danker-Hopfe H. Changes in age at menarche in Germany: Evidence for a continuing decline. Am. J. Hum. Biol. 1991;3:647–654.
  26. Keck C, Hadji P. Menopause und Hormonersatz: Diagnostik und Therapie in der Praxis. 1<sup>st</sup> ed. UNI-MED SCIENCE. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.; 2003.
  27. Göretzlehner G. Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. 5<sup>th</sup> ed. Berlin, New York: De Gruyter; 2007.
  28. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Hysterectomy in Germany: a DRG-based nationwide analysis, 2005–2006. Deutsches Ärzteblatt international 2011;108:508–514.
  29. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr L, Garry R. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed.) 2005;330:1478.
  30. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Nationwide rates of conversion from laparoscopic or vaginal hysterectomy to open abdominal hysterectomy in Germany. European journal of epidemiology 2011;26:125–133.
  31. Prütz F, Knopf H, von der Lippe, E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:716–722.
  32. Grote-Westrick, M. et al. Faktencheck Gesundheit: Regionale Unterschiede in der Gesundheitsversorgung im Zeitvergleich; 2015. <https://faktencheck-gesundheit.de/de/faktenchecks/regionale-unterschiede/ergebnis-ueberblick/>.
  33. AQUA-Institut GmbH. Qualitätsindikatoren 2011 - Modul: 15/1. [http://www.sgg.de/downloads/QIDB/2011/AQUA\\_15n1\\_Indikatoren\\_2011.pdf](http://www.sgg.de/downloads/QIDB/2011/AQUA_15n1_Indikatoren_2011.pdf).
  34. Der Senator für Arbeit, Frauen, Gesundheit, Jugend und Soziales(Hrsg). Frauengesundheitsbericht Bremen 2001. Bremen 2001. <http://www.gesundheit.bremen.de/sixcms/media.php/13/frauengesundheitsbericht.pdf>.
  35. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstetrics and gynecology 2009;113:1027–1037.

36. Melchert H, Görsch B, Thierfelder W. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Inst.; 2002.
37. Rabe E. Venenerkrankungen der Beine. S. 10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, H. 44. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2009.
38. Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 2003;54:1037–1044.
39. Moerchel C, Kroeger K. Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose. Dtsch Arztebl International 2007;104:A-2886. <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=57305>.
40. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:668–677.
41. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2012;35 Suppl 1:S64-71.
42. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland: In: Scherbaum WA, Kless (Hrsg) Evidenzbasierte Leitlinien;2004. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_U\\_pdate\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Epidemiologie_U_pdate_2004.pdf).
43. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, Thorand B, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2012;29:646–653.
44. Köster I, Schubert I, Huppertz E. Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000-2009. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2012;137:1013–1016.
45. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland: Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin. GBE kompakt 2(3). [www.rki.de/gbe-kompakt](http://www.rki.de/gbe-kompakt) (Stand: 06.05.2011).
46. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011;28:919–923.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206–1252.
48. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet 2002;360:1903–1913.
49. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. The Lancet 2002;360:1347–1360.
50. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:795–801.
51. Wittchen H, Jacobi F, Klose M, Ryl L, Ziese T. Depressive Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, H. 51. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2010.
52. Vos T, Flaxman, Abraham D. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 2012;380:2163–2196.

53. Facchinetti F. Female Depression and Menopause. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2001;70:166.
54. Birkhäuser MH, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, et al. 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) - was haben wir gelernt? *Der Frauenarzt* 2013;2013:346–357.
55. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013;56:733–739.
56. Dachverband Osteologie e.V. (DVO) - DVO Leitlinie 2014. [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014).
57. Robert Koch-Institut. Osteoporose. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«.; 2014.
58. Scheidt-Nave C, Starker A. Osteoporoseprävalenz und assoziierte Versorgungsmuster bei Frauen im Alter ab 45 Jahren in Deutschland. Ergebnisse des ersten telefonischen Gesundheitssurveys 2003. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2005;48:1338–1347.
59. Endres HG, Dasch B, Lungenhausen M, Maier C, Smektala R, Trampisch HJ, et al. Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. *BMC public health* 2006;6:87.
60. Schumacher J, Thiem U, Smektala R, Pfeilschifter J, Pientka L. Osteoporosis and falls in Germany: health care for the elderly with an increased risk for fractures. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2007;101:593–597.
61. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–1738.
62. Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, Welker W, Walker JB. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy* 2006;26:104–114.
63. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.
64. federführend durch Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie. S3 Leitlinien 2009 - Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause; 2009. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.
65. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010. S. 16. 9<sup>th</sup> ed. *Gesundheitsberichterstattung für Deutschland*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
66. Heitmann C, Janhsen K, Glaeske G. Der Einfluss publizierter Studien und Stellungnahmen auf die Verordnung der peri- und postmenopausalen Hormontherapie. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2007;69:379–384.
67. Shapiro S, de Villiers, T J, Pines A, Sturdee DW, Baber RJ, Panay N, et al. Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2014;17:215–222.
68. Schaudig K. HRT und Mammakarzinom-Risiko. *Der Frauenarzt* 2006;47:442–445.
69. Beller FK. Menopause- Estrogens forever? Oder so wenig wie möglich und so kurz wie möglich? *Der Frauenarzt* 2005;46:126–130.
70. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2012;15:241–249.

71. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast cancer research and treatment* 2008;107:427–430.
72. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2012.
73. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer Medizin; 2015.
74. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2005: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Heidelberg: Springer Medizin; 2005.
75. Du Y, Dören M, Melchert HW, Scheidt-Nave C, Knopf H. Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003. *BMC women's health* 2007;7:19.
76. Nagel G, Lahmann PH, Schulz M, Boeing H, Linseisen J. Use of hormone replacement therapy (HRT) among women aged 45-64 years in the German EPIC-cohorts. *Maturitas* 2007;56:436–446.
77. Buhling KJ, Daniels B, Studnitz F S G, Eulenburg C, Mueck AO. Attitude of German women towards hormone therapy: results of a lay survey. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013;29:460–464.
78. Du Y, Scheidt-Nave C, Schaffrath Rosario A, Ellert U, Dören M, Knopf H. Changes of menopausal hormone therapy use pattern since 2000: results of the Berlin Spandau Longitudinal Health Study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2009;12:329–340.
79. David M, Kantenich H. Das Klimakterium - ein kulturgebundenen Syndrom? *Der Frauenarzt* 2002;43:280–290.
80. Göretzlehner G, Lauritzen C, Römer T, Rossmanith W. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. 6<sup>th</sup> ed. Berlin, Boston, Mass.: De Gruyter; 2012.
81. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers T J, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2011;14:515–528.
82. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2008;11:108–123.
83. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–131.
84. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2008;11:63–73.
85. Lignieres B de, Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in post-menopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982;4:67–72.
86. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:189–212.
87. Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women. *Maturitas* 2005;52:52–59.
88. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2009;12:514–524.
89. Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004;45:445–447.



90. Juang K, Wang S, Lu S, Lee S, Fuh J. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005;52:119–126.
91. Olson MB, Bairey Merz, C Noel, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al. Hormone replacement, race, and psychological health in women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:325–332.
92. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–1551.
93. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824–1828.
94. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, O'Brien K, Campbell MJ, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002;325:239.
95. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010;13:509–522.
96. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:904–911.
97. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21–28.
98. Nathorst-Boos J, Wiklund I, Mattsson LA, Sandin K, Schoultz B von. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:656–660.
99. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, Scanlan JM, Chapko MK, Visser S, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998;16:3148–3157.
100. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;337:a1190.
101. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, Palmieri E, Genazzani AR. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007;10:298–305.
102. Baron YM, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:3566–3570.
103. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1994–1999.
104. Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2009;23:121–127.
105. Mueck, AO et al. Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Menopause: Aktualisierte Empfehlungen, Oktober 2012. *Der Frauenarzt* 2012;53:916–919.
106. Wenderlein JM. Hormonsubstitution: Von den Andrologen lernen? *Der Frauenarzt* 2012;53:150–155.
107. Windler E, Stute P, Ortmann O, Mueck AO. HRT nach einem vaskulären Ereignis? Für die deutsche Menopause Gesellschaft e.V. *Der Frauenarzt* 2014;55:1195–1199.

- 108.Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–429.
- 109.Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
- 110.Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, Grewen KM, Steege JF, Girdler SS, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1052–1058.
- 111.Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175–1187.
- 112.Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459–468.
- 113.Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–365.
- 114.LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–1314.
- 115.Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–2602.
- 116.Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35–44.
- 117.Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–941.
- 118.Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- 119.Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–1657.
- 120.Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–486.
- 121.Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98:498–508.
- 122.DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:541–545.
- 123.Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–1775.

- 124.Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, Holst T von, Solomayer EF, Lange S, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:342.e1-9.
- 125.Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath, C W Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449–457.
- 126.Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2004;350:991–1004.
- 127.Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17:2609–2618.
- 128.Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517–1521.
- 129.Shao H, Breitner, John C S, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012;79:1846–1852.
- 130.Dietel M. Hormonersatztherapie: Sind Östrogene Karzinogene? *Der Frauenarzt* 2008;49:711–712.
- 131.Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD000402.
- 132.Olie V, Canonico M, Scarabin P. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127 Suppl 3:S26-9.
- 133.Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou M, Canonico M, Scarabin P. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488–493.
- 134.Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845.
- 135.Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979–986.
- 136.Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–432.
- 137.Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe, Gordon D O, Scarabin P. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–1231.
- 138.Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961–967.
- 139.Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico, Marianne Beau, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among

- postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–3500.
- 140.Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861–866.
  - 141.Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–2434.
  - 142.Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007;10 Suppl 2:27–31.
  - 143.Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003;60:1379–1384.
  - 144.Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhäuser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2011;14:302–320.
  - 145.Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:s1-s66.
  - 146.Buhling KJ, von Studnitz, Friederike S G, Jantke A, Eulenburg C, Mueck AO. Use of hormone therapy by female gynecologists and female partners of male gynecologists in Germany 8 years after the Women's Health Initiative study: results of a survey. *Menopause* 2012;19:1088–1091.
  - 147.Clementi W, Reuss F, Schindler, A.E. et al. Konsensus: Phytoöstrogene: Ergebnis eines Experten-Konsensus unter Patronanz der Österreichischen Menopause und Andropause Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie (Wien, 21.5.2005). *Der Frauenarzt* 2005;46:996–998.
  - 148.Chopra M, Frölich S, Schrenk D. Pharmazeutische Zeitung online: Isoflavone und L-Carnitin: Mehr Risiko als Nutzen. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=34339>.
  - 149.Gensthaler B. Pharmazeutische Zeitung online: Phyto-SERM für die Wechseljahre; 2002. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=24667>.
  - 150.Guttuso T, JR. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 2012;72:6–12.
  - 151.Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2012;15:115–124.
  - 152.Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2007;10 Suppl 2:115–120.
  - 153.Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhauser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005;51:397–404.
  - 154.Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2007;23:117–122.
  - 155.Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;9:CD007244.

156. Buhling KJ, Daniels BV, Studnitz, F S G V, Eulenburg C, Mueck AO. The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45-60 years. *Complementary therapies in medicine* 2014;22:94–98.
157. Mueck, Alfred O. et al. Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause; Aktualisierte gemeinsame Empfehlungen; August 2015. *Der Frauenarzt* 2015;56:657–660.
158. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *The New England journal of medicine* 2016;374:803–806.